

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

**Einfluss pulsatiler und kontinuierlicher Glukoseinfusionen auf
das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von
Felix de l'Homme de Courbière
aus Herdecke

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Schultes
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns
Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2012
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.06.2012
gez.
- Promotionskommission der Sektion Medizin -

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
1.1 Regulation der Energiehomöostase	1
1.1.1 Zentrale Kontrolle der Energiehomöostase	2
1.1.2 Mediatoren der Energiehomöostase	3
1.2 Glukose als Modulator des Nahrungsaufnahmeverhaltens	5
1.2.1 Regulation der Blutglukosekonzentration	5
1.2.2 Blutglukosekonzentration und Nahrungsaufnahmeverhalten.....	7
1.3 Ziele und Fragestellungen	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Probanden	11
2.2 Studiendesign und Versuchsablauf.....	12
2.3 Nahrungsangebot	16
2.4 Blutglukose- und Insulinbestimmung.....	19
2.5 Statistische Auswertung	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Blutglukose und Insulin.....	20
3.1.1 Glukose.....	20
3.1.2 Insulin	22
3.2 Symptome	23
3.2.1 Hunger	23
3.2.2 Sättigkeit	24
3.2.3 Autonome Symptome	25
3.2.4 Neuroglykopenie Symptome	26
3.3 Energieaufnahme	27
3.3.1 Spontane Nahrungsaufnahme	27
3.3.2 Gesamt-Energieaufnahme	29
3.4 Neurokognitive Tests.....	30
3.4.1 Wort-Wiedergabe-Test	30
3.4.2 Stroop-Test	31

4 Diskussion	32
4.1 Glukosekonzentration und Insulinsekretion	32
4.2 Nahrungsaufnahme und Symptomratings unter kontinuierlicher Glukose	33
4.3 Nahrungsaufnahme und Symptomratings unter pulsatiler Glukose	35
4.4 Gesamtenergiezufuhr	37
4.5 Klinische Implikationen	37
4.6 Limitationen	38
4.7 Ausblick.....	39
5 Zusammenfassung	40
6 Literaturverzeichnis	41
7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	46
7.1 Abbildungsverzeichnis	46
7.2 Tabellenverzeichnis	46
8 Eigenständigkeitserklärung	47
9 Danksagung	48
10 Lebenslauf	49

1 Einleitung

Vor dem Hintergrund der international zunehmenden Prävalenz von Adipositas und damit verbundenen Begleiterkrankungen steht die Erforschung von physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der menschlichen Energiehomöostase im Fokus der Wissenschaft. Die World Health Organisation (WHO) warnt eindringlich vor der zunehmenden Inzidenz dieser Erkrankung und rechnet mit einem weltweiten Anstieg der stark übergewichtigen Erwachsenen auf über 700 Millionen für das Jahr 2015 [1]. Auch wenn die ätiologischen Faktoren vielfach sind, ist grundsätzlich eine Dysregulation der Energiehomöostase mit einer an der Energieabgabe gemessenen zu hohen Energiezufuhr Voraussetzung für die Entstehung von Adipositas [2].

Da Glukose als wesentliches Energiesubstrat des zentralen Nervensystems (ZNS) mit begrenzter Speicherkapazität, hoher Verwertungsrate und strikter Regulation seiner Blutkonzentration eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel einnimmt, wird die Verfügbarkeit von Glukose seit längerer Zeit als bedeutende Größe in der Modulation des Nahrungsaufnahmeverhaltens gesehen [3]. Trotz zahlreicher Erkenntnisse sind die Zusammenhänge von Glukosemetabolismus und Nahrungsaufnahmeverhalten noch nicht vollständig verstanden.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob durch direkte Beeinflussung der Blutglukosekonzentration Veränderungen des Nahrungsaufnahmeverhaltens induzierbar sind. Vor der Beschreibung von Zielen und Fragestellungen dieser Arbeit soll zunächst ein Überblick über die Regulation der Energiehomöostase gegeben werden.

1.1 Regulation der Energiehomöostase

Die Energiehomöostase beruht auf einer Anpassung der Energiezufuhr an den Energieverbrauch des Körpers. Als Energiequelle dienen dem Organismus die in der Nahrung enthaltenen Makronährstoffe. Eine suffiziente Regulation von Hunger und Sättigkeit sowie von korrespondierendem Nahrungsaufnahmeverhalten ist neben einer adäquaten Energieabgabe eine wesentliche Voraussetzung für eine ausgeglichene Energiebilanz.

Nach heutigem Kenntnisstand wird das Nahrungsaufnahmeverhalten reguliert durch ein vom ZNS kontrolliertes Zusammenspiel verschiedener Mediatoren. Hierzu zählen beispielsweise Hormone, Neuropeptide, neuronale Signale und Energiesubstrate

[4]. Neben der lebenswichtigen Aufrechterhaltung des Energiemetabolismus wird dieses äußerst komplexe Verhalten zusätzlich durch viele weitere Faktoren moduliert. Hierzu zählen etwa soziale Bedingungen, Gewohnheiten und hedonische Motive. Im Rahmen eines klassisch homöostatisch regulierten Modells konnten in den letzten Jahren zahlreiche hormonelle und neurohumorale Einflussfaktoren identifiziert werden [5].

1.1.1 Zentrale Kontrolle der Energiehomöostase

Die Energiehomöostase wird vom Gehirn reguliert. Das ZNS registriert Informationen über den Energiezustand des Körpers, integriert diese und initiiert ein den Bedürfnissen des Organismus entsprechendes Verhalten [6]. Über das autonome Nervensystem und über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse werden gastrointestinale und metabolische Abläufe moduliert [7]. Zum Bewältigen dieser Aufgaben stehen dem ZNS Sensoren und Rezeptoren zur Verfügung, mit denen metabolische Signale aus der Peripherie des Körpers erfasst werden können. Diese Rezeptoren sind auf Neuronen bestimmter Kerngebiete lokalisiert. In diesen Kerngebieten stimmen diverse Neuropeptide in Regelkreisläufen Energiezufuhr und Energieverbrauch aufeinander ab. Diese Neuropeptide werden im Wesentlichen in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt: einerseits in solche, die in katabole Stoffwechselwege involviert sind und die durch Verringerung der Energiezufuhr und Erhöhung des Energieverbrauches eine negative Energiebilanz bewirken; andererseits in solche, die für einen anabolen Effekt mit einer positiven Energiebilanz verantwortlich sind [8]. Tab. 1 zeigt eine Auswahl einiger prominenter orexigener (die Energiezufuhr steigernde) und anorexigener (die Energiezufuhr senkende) Neuropeptide.

Orexigene Neuropeptide	Anorexigene Neuropeptide
Neuropeptid Y (NPY)	α -Melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)
Agouti-related protein (AGRP)	Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Melanin-concentrating hormone (MCH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
Orexin A/B	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)

Tabelle 1: Einige Neuropeptide der Energiehomöostase nach Schwartz et al. [5].

Besonders der Hypothalamus mit seinen Kerngebieten - wie z.B. dem Nucleus arcuatus (ARC), dem paraventriculären Nucleus (PVN) oder dem lateralen Hypothalamus (LH) - gilt als wichtiges neuroendokrines Regulationszentrum der Energiehomöostase [5]. Die Integration der oben genannten neuropeptidergen Signale ist vor allem in diesen Zentren lokalisiert [5]. Neben dem Hypothalamus beeinflussen weitere Hirnregionen die Nahrungsaufnahme wie zum Beispiel der Nucleus tractus solitarii des Hirnstammes [9]. Wie schon erwähnt, werden neben dem rein homöostatisch regulierten Modell der Energiehomöostase aktuell zunehmend Modelle etabliert, welche hedonische und Belohnungs-Aspekte der Nahrungsaufnahme und deren Generierung bzw. Verarbeitung in limbischen und anderen weiteren kortikalen Regionen verstärkt in den Mittelpunkt stellen [10]. Im Rahmen dieser Arbeit, die den Einfluss von Glukose auf das Nahrungsaufnahmeverhalten untersucht, soll aber vorrangig auf die Aspekte der homöostatischen Regulation eingegangen werden.

1.1.2 Mediatoren der Energiehomöostase

Wie bereits geschildert, informieren periphere Signale das Gehirn über den aktuellen Ernährungszustand. Einige dieser Signale wirken sich dabei eher auf die langfristige, andere auf die kurzfristige Regulation aus [11]. Bei der langfristigen Regulation spielt vor allem das Hormon Leptin als eher tonisches Signal eine wichtige Rolle. Hierbei wird die über einen größeren Zeitraum konsumierte Energiemenge an die Energiespeicher angepasst und somit, trotz Schwankungen der täglich konsumierten Nahrungsmenge, langfristig ein bestimmtes Körpergewicht relativ konstant gehalten [4]. Hormone wie Leptin, dessen Serumkonzentration sich proportional zur Körperfettmasse verhält [12], signalisieren zentralnervös ausreichende periphere Energiereserven und induzieren eine Reduktion der Nahrungszufuhr sowie eine Steigerung des Energieverbrauchs [13].

Auch Insulin hat neben seiner vorrangigen Funktion im Glukosestoffwechsel und seinem anabolen Einfluss auf den peripheren Metabolismus eine wesentliche katabole Wirkung im ZNS [14]. Es versorgt das Gehirn mit Informationen über periphere Energiespeicher und bewirkt so als zentrales Feedbacksignal einen zügelnden Effekt auf den peripheren anabolen Stoffwechsel [15].

Niedrige Konzentrationen dieser Signale, welche die Energiedepots beschreiben, können dazu führen, dass das Gehirn dies als Defizit einer adäquaten Energieversorgung interpretiert. Dies resultiert in Hungergefühlen, die den Organismus zur

Nahrungsaufnahme veranlassen. Demgegenüber steht z.B. das gastrale Hormon Ghrelin. Bei diesem Hormon führt nicht eine Verringerung sondern eine Erhöhung seiner Konzentration zu Hungergefühlen [16].

Zusätzlich erhält das ZNS während der Essenzufuhr Informationen aus der Mundhöhle über Geschmackssensationen, was bereits ein Sättigungsgefühl verursacht [17]. Aus dem nachfolgenden Gastrointestinaltrakt werden Signale über Magendehnung und Magenfüllung vermittelt, die sich ebenfalls sättigend auswirken [6]. Einen weiteren wichtigen hungersupprimierenden Effekt haben humoral vermittelte Signale aus der Darmschleimhaut. Hierzu zählen z.B. Cholecystokin (CCK) [18], Peptid YY (PYY) [19] und Glucagon-like-peptide 1 (GLP 1) [20]. Diese Hormone vermögen außerdem die Magenentleerung zu verlangsamen, was über die Induktion eines Völlegefühls zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führen könnte [21, 22]. Diese mit der akuten Nahrungszufuhr verbundenen Signale wirken sich eher phasisch aus und besitzen als Sättigungsdeterminanten einen kurzfristigen Effekt auf die Regulation der Nahrungsaufnahme [11].

Darüber hinaus haben die mit der Nahrung aufgenommenen Energiesubstrate, d.h. Makronährstoffe wie Proteine, Fette und Kohlenhydrate [23, 24], sowie die energiereichen Metabolite Laktat, Ketonkörper und Pyruvat [25, 26] selbst sättigende Effekte. Da sich die Makronährstoffe bezüglich ihres Energiegehalts unterscheiden, ist die Frage entscheidend, inwiefern diese Nährstoffe in dem Ausmaß ihrer sättigenden Wirkung voneinander abweichen. Hierbei ist es von Bedeutung, auf welche Art die jeweiligen Nährstoffe ihren sättigenden Effekt erzielen. Bekannt ist, dass der Verzehr der einzelnen Makronährstofffraktionen zu einer differenzierten Induktion gastrointestinaler Signale, wie der Stimulation oben erwähnter Hormone führt [7]. Es ist allerdings bisher nicht geklärt, wie Nährstoffe ihre sättigende Wirkung vorrangig erzielen. Tun sie dies indirekt über die Induktion sättigender Signale während der Magen-Darmpassage? Oder werden die Auswirkungen primär durch zentrale Mechanismen in entsprechenden hungerregulierenden zentralnervösen Kerngebieten generiert? Ob der sättigende Effekt in erster Linie auf solche gastrointestinale Faktoren zurückzuführen ist, oder ob dies auch durch eine direkte parenterale Gabe äquikalorischer intravenöser Infusionen repliziert werden kann, ist von hoher Relevanz. Letzteres könnte darauf hinweisen, dass Energiesubstrate einen maßgeblichen direkten Einfluss z.B. auf die hungerregulierenden Zentren im Hypothalamus haben könnten. Dies würde bedeuten, dass nicht allein die

Ingestion eines beliebigen Nährstoffes entscheidend für die Regulation der Nahrungsaufnahme ist, sondern vor allem welcher Nährstoff aufgenommen wird. In der Diskussion um die Entstehung von Adipositas und deren Prävention und Behandlung könnte somit eine differenziertere Empfehlung bestimmter Nährstoffe herausgearbeitet werden.

Trotz einiger Hinweise im Tierexperiment, dass intravenöse Gaben von Makronährstoffen [24] hungersupprimierende Effekte haben, gibt es hierzu bisher wenige systematische Untersuchungen am Menschen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die unmittelbaren Auswirkungen von Glukose auf Hunger und auf das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten durch intravenöse Applikation möglichst unabhängig von gastrointestinalen Einflüssen zu untersuchen.

1.2 Glukose als Modulator des Nahrungsaufnahmeverhaltens

1.2.1 Regulation der Blutglukosekonzentration

Innerhalb des Energiestoffwechsels nimmt Glukose als Hauptenergielieferant eine zentrale Stellung ein. Das ZNS hat einen erheblichen Anteil am Glukoseverbrauch des gesamten Organismus: Glukose dient als wichtigste Energiequelle der zentralnervösen Neurone, die neunzig Prozent ihrer benötigten Energie aus zirkulierender Glukose beziehen [27]. Trotz dieser hohen Glukosespezifität verfügt das ZNS kaum über Glukosevorräte. Zwar speichern Astrozyten Glykogen als Energiereserve zur kurzfristigen Pufferung von Blutzuckerschwankungen, im Falle einer ausgeprägten Hypoglykämie kann dieser Speicher jedoch nur für kurze Zeit schützen [28].

Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer konstanten Blutglukosekonzentration. Physiologischerweise liegt die Konzentration von Glukose im Blut zwischen 4 – 6 mmol/l. Werte unter 2,2 mmol/l definieren eine Hypoglykämie [29], bzw. wird klinisch anhand der Whipple-Trias bei einer Konzentration unter 2,5 mmol/l, typischen hypoglykämischen Symptomen und Verschwinden dieser Symptome nach Glukosegabe die Diagnose einer Hypoglykämie gestellt [30]. Bei einer Abweichung nach oben mit einer Nüchtern-Plasma-Glukose von 5,6 mmol/l besteht bereits ein Prädiabetes [31].

Zum Messen der Blutglukosekonzentration verfügt der Körper über Glukosesensoren. Neben peripheren Sensoren in Pfortader [32] und Glomus caroticus [33], finden sich vor allem in den Energiehomöostase regulierenden Zentren des Hypothalamus

Neurone, die in Abhängigkeit von Schwankungen der Blutglukosekonzentration ihre elektrische Aktivität verändern [34].

Die Sicherstellung einer konstanten Blutglukosekonzentration wird gewährleistet durch Nahrungsaufnahme und durch ein komplexes hormonelles Netzwerk, welches die Glukoseproduktion und Glukosefreisetzung aus Leber und Nieren bzw. die Aufnahme von Glukose in periphere Gewebe reguliert. Von den klassischen glukoregulatorischen Hormonen ist Insulin das einzige, das die Blutglukosekonzentration senkt. Kommt es zur Nahrungszufuhr und dadurch zu einer höheren Glukosekonzentration im Blut, wird Insulin vermehrt aus den β -Zellen des Pankreas freigesetzt. Hierbei spielen vor allem die aus Dünndarmzellen freigesetzten Inkretinhormone GIP und bereits oben erwähntes GLP-1 eine wichtige Rolle, da sie die Insulinfreisetzung bedarfsgerecht steigern [35]. Als stärkster Stimulus zur Sekretion dieser Hormone gilt oral aufgenommene Glukose [36]. Inkretinhormone sind für etwa 60 % der Insulinsekretion verantwortlich, was als Inkretineffekt bezeichnet wird [37]. Der Gegenspieler des Insulins, Glukagon, das aus den α -Zellen des Pankreas sezerniert wird, verhält sich mit seiner Serumkonzentration invers zur Blutglukosekonzentration. Glukagon hat, wie auch Katecholamine, Kortisol, oder das Wachstumshormon einen blutzuckersteigernden Effekt.

Dem ZNS selbst kommt in der Regulation des Glukosesmetabolismus eine Schlüsselrolle zu. Über neuronale Signalkaskaden nimmt es maßgeblich Einfluss auf den Glukosesmetabolismus [38]. Die Aktivität von Insulin auf zentralnervöser Ebene gilt heute als Voraussetzung für einen intakten, geregelten Glukosesmetabolismus [39]. Dies scheint auch für hypothalamische Neuropeptide zu gelten, die klassischerweise Energiezufuhr und Energieabgabe regulieren: Eine intrazerebrovaskuläre Gabe des orexigenen Neuropeptid Y bei Nagern induziert eine hepatische Insulinresistenz [40]. Dagegen bewirkt das anorexigene α -MSH eine Intensivierung der Insulinsensitivität der Leber [41]. Auch die oben besprochenen gastrointestinalen Hormone, welche die Nahrungsaufnahme regulieren, haben wesentlichen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel [39].

Kommt es trotz dieser stabilen Regulation der Blutglukosekonzentration zu einem Abweichen vom physiologischen Normbereich, kann dies für den Organismus mit bedrohlichen Konsequenzen einhergehen. So reagiert der Körper auf ein Unterschreiten der Grenzen mit typischen vegetativen Symptomen, zu denen unter anderem Heißhunger zählt [42]. Außerdem gehen ausgeprägte Hypoglykämien mit neuroglykopenen Symptomen, wie etwa Konzentrationsdefiziten einher [42]. Aber auch erhöhte

Blutglukosekonzentrationen stellen eine Gefährdung für den Organismus dar. Kurzfristige Hyperglykämien können über neurokognitive Einschränkungen bis hin zum Koma führen, wohingegen langfristig erhöhte Blutglukosekonzentrationen eine Ursache für typische diabetische Komplikationen sind, die sich klinisch als Organschäden darstellen.

1.2.2 Blutglukosekonzentration und Nahrungsaufnahmeverhalten

Bereits in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts formulierte Jean Mayer die glukostatische Theorie. Laut dieser Theorie repräsentiert ein verminderter Glukosemetabolismus den Stimulus zur Nahrungszufuhr. Umgekehrt ist eine erhöhte Verwertung Ursache für verminderte Hungergefühle bzw. für die Terminierung einer Mahlzeit [43]. Mayer argumentierte, dass die arteriovenöse (AV-) Differenz der Blutglukosekonzentration von zentralen Neuronen detektiert werden könne und so Auskunft über die Glukoseverfügbarkeit gäbe [43].

Seitdem konnte gezeigt werden, dass Glukose wesentliche Effekte auf das Nahrungsaufnahmeverhalten hat. Untersucht wurden vor allem die Auswirkungen von

- Hypo- und Hyperglykämien,
- Störungen des Glukosemetabolismus,
- Verzehr von Kohlenhydraten und
- akuten dynamischen Veränderungen der Blutglukosekonzentration.

Der Einfluss von Hypoglykämien auf Hunger und Essverhalten ist gut erforscht. So konnte neben der Tatsache, dass eine Hypoglykämie einen starken Hungerimpuls darstellt, welcher keiner Habituation unterliegt [44], beobachtet werden, dass es während schwerer Hypoglykämien zu einer selektiven Aufmerksamkeit auf essensrelevante Stimuli kommt [45].

Auch die Auswirkungen erhöhter Blutglukosekonzentrationen wurden in einigen Studien am Menschen untersucht. In einer Arbeit an menschlichen Probanden von Chapman et al. wurde durch eine Glukoseinfusion ein Anstieg der Blutglukosekonzentration auf bis zu 12 mmol/l erzielt, der mit einer deutlichen Reduktion der spontanen Nahrungszufuhr einherging [46]. Auch Ergebnisse der Arbeiten von Gielkens et al. [47] und Andrews et al. [48] legen einen Zusammenhang von erhöhten Blutglukosekonzentrationen und verminderten Hungergefühlen nahe.

In Anlehnung an Mayers ursprüngliche Theorie zeigen weitere experimentelle Studien, dass statt der absoluten Glukosekonzentration vielmehr ein verminderter

Glukosemetabolismus oder eine erniedrigte intrazelluläre Glukosekonzentration den eigentlichen Stimulus zur Nahrungsaufnahme darstellen könnten. So konnte gezeigt werden, dass die Gabe pharmakologischer Dosen von Insulin [49, 50] oder nicht metabolisierbarer Glukoseanaloge [51] zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme führt. Auch eine Glukoprivation durch 2-Deoxy-D-Glukose, ein kompetitiver Glukoseantagonist, führt zu gesteigerten Hungergefühlen [52, 53].

Andere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass ein Abfall von einem höheren auf ein niedrigeres Niveau der Blutglukosekonzentration den eigentlichen Stimulus zur Nahrungsaufnahme repräsentiert. Bei diesen Abfällen wird unterschieden zwischen transienten und dynamischen Abfällen [54]. Unter einem transienten Abfall wird eine Senkung der Blutglukose von einer stabilen Ausgangskonzentration für eine kurze Zeitspanne verstanden. Ein dynamischer Abfall wird als eine rapide Verringerung der Blutglukosekonzentration beschrieben, welche unmittelbar auf einen vorrausgegangenen extremen Anstieg folgt. Louis-Sylvestre und LeMagnen zeigten, dass bei Nagetieren ein transients Abfall der Nahrungsaufnahme vorausgeht [55]. Campfield et al. haben dieses Ergebnis im Tierversuch bestätigt und erweitert: Durch kontinuierliches Monitoring der Blutglukosekonzentration wurde demonstriert, dass diesen transienten Abfällen ein Wiederanstieg auf den Ausgangswert folgt [56]. Dieser sich selbstlimitierende transiente Abfall stellte bei den Versuchsratten einen Stimulus zur Nahrungsaufnahme dar [56]. Auch bei Menschen wurde unter kontinuierlicher Blutglukosekontrolle dieses Phänomen nachgewiesen [57]. Campfield und Smith postulierten, dass solch ein „transient decline in blood glucose“ (TDBG) zentralnervös detektiert wird und als ein Signal über den metabolischen Status ein Verhaltensmuster im Sinne der Nahrungsaufnahme generiert [3]. Dass transiente Abfälle mit Nahrungszufuhr einhergehen, wurde durch Melanson et al. bestätigt [54, 58]. In ihren Studien erhielten Probanden „Preloads“ – isovoluminöse und isokalorische Getränke, entweder stark fetthaltig oder kohlenhydratreich [54] bzw. noch zusätzlich ein den synthetischen Süßstoff Aspartam enthaltendes Getränk [58]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass nicht nur transiente, sondern auch dynamische Abfälle mit der Initiierung von Nahrungsaufnahme und mit einer Verkürzung der Intervalle zwischen einzelnen Mahlzeiten einhergehen [54, 58]. Bezüglich der insgesamt verzehrten Nahrungsmenge gab es allerdings keine Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen [54, 58].

Ein weiterer interessanter Aspekt der Glukose ergibt sich aus der Diskussion über Nahrungsmittel mit einem hohen Anteil an Kohlenhydraten. Kohlenhydrate stellen den vornehmlichen Anteil der meisten Ernährungsformen dar [59]. Die Auswirkungen des Verzehrs von Kohlenhydraten auf Hunger und Sättigung sind von Anderson und Woodend zusammengefasst [60]. So konnte nachgewiesen werden, dass es nach dem Verzehr von Glukose kurzfristig zu höheren Sättigungsgefühlen und einer Einschränkung der Nahrungszufuhr kommt [61].

Um die Effekte, welche die in der Nahrung enthaltene Kohlenhydrate auf die Blutglukosekonzentration haben, besser vergleichen zu können, wurde mit dem Glykämischen Index (GI) ein System etabliert, welches kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel gemäß ihrer glykämischen Antwort kategorisiert [62]. Definiert ist der GI als die Reaktion der Blutglukosekonzentration nach Verzehr einer standardisierten Menge Kohlenhydrate im Vergleich zur postprandialen Reaktion nach einer Kontrollmahlzeit [63]. Es wird beschrieben, dass Nahrungsmittel mit hohem GI zu einem raschen Anstieg der Glukosekonzentration, gefolgt von einem raschen Abfall führen, also zu einer dynamischen Blutzuckerschwankung [64, 65]. Manche Forscher postulieren, dass Lebensmittel mit hohem GI aufgrund dieser physiologischen Wirkung vermehrt Hungergefühle verursachen. Somit ginge ein Verzehr dieser Lebensmittel mit einer vermehrten Nahrungsaufnahme einher. Dagegen würden Nahrungsmittel mit niedrigem GI und einer stabileren postprandialen Blutglukosekonzentration zu einer geringeren Energiezufuhr führen [66, 67]. Sollten Lebensmittel mit einem höheren GI tatsächlich eine Dynamik der Glukosekonzentration mit vermehrter Nahrungszufuhr hervorrufen, ist es von grundlegendem Interesse, ob die Veränderungen der Glukosekonzentration für die vermehrte Energiezufuhr ursächlich sind oder alternativ gastrointestinale Mechanismen.

Zusammenfassend ergeben sich deutliche Hinweise darauf, dass Schwankungen der Blutglukosekonzentration mit einer Veränderung des Nahrungsaufnahmeverhaltens einhergehen. Ob für diesen Effekt tatsächlich die Blutglukosekonzentration per se verantwortlich ist, lässt sich anhand der aktuellen Datenlage nicht abschließend beurteilen. Von entscheidender Bedeutung ist es, inwieweit unmittelbare Veränderungen der Blutglukosekonzentration ursächlich für eine erhöhte Nahrungsaufnahme sind. In den bisher veröffentlichten Arbeiten, die die Effekte der Plasmaglukose untersuchten, wurden entweder unphysiologisch hohe oder tiefe Blutglukosekonzentrationen induziert oder es wurden dynamische Schwankungen durch die orale Zufuhr von Kohlenhydraten erzeugt.

Bislang wurde nicht systematisch untersucht, inwiefern die Dynamik der Blutglukosekonzentration, frei von gastrointestinalen Faktoren, Einfluss auf das Nahrungsaufnahmeverhalten nimmt.

1.3 Ziele und Fragestellungen

Basierend auf der Annahme, dass Veränderungen der Blutglukosekonzentration einen Einfluss auf das Nahrungsaufnahmeverhalten haben, wurde für die vorliegende Arbeit die Hypothese formuliert, dass eine pulsatile parenterale Glukosegabe zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme führt, wohingegen eine kontinuierliche parenterale Glukosezufuhr die spontane Nahrungsaufnahme reduziert. Hierfür wurde die Blutglukosekonzentration durch intravenöse Glukoseapplikation gezielt manipuliert. Einerseits sollte eine kontinuierliche Zufuhr eine konstante Erhöhung der Blutglukosekonzentration bewirken. Andererseits sollte durch die pulsatile Gabe der gleichen Menge Glukose eine Dynamik erzeugt werden, in der auf eine hyperglykämische Spitze ein rapider Abfall folgt. Erfasst wurden Hungergefühle und die spontane, vom Probanden selbst initiierte Nahrungsaufnahme. Gemessen wurde, wie viel Nahrung ein Proband über den gesamten Versuchstag zu sich nimmt. Als weitere Parameter dienten Hungergefühle und neurokognitive, auf die Hungermotivation bezogene Tests. Außerdem wurden die Blutkonzentrationen von Glukose und Insulin gemessen. Um nachzuweisen, dass diese Effekte tatsächlich von der Blutglukosekonzentration abhängig sind, und nicht von der infundierten Kalorienmenge, wurde zum Vergleich eine isokalorische Menge einer Fettlösung parenteral gegeben. Die Ergebnisse dieser Bedingung werden in einer weiteren Dissertationsschrift der Co-Doktorandin Inga Birgit Frey berichtet.

Folgende Fragestellungen wurden in der hier vorliegenden Arbeit konkret untersucht:

- Führt eine pulsatile parenterale Glukosegabe zu einer erhöhten spontanen Nahrungszufuhr im Vergleich zu einer Placebobedingung?
- Wird dagegen durch eine kontinuierlich gegebene parenterale Gabe der gleichen Menge Glukose die Nahrungsaufnahme reduziert?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 15 gesunde Männer an jeweils vier verschiedenen Tagen in einem Zeitraum von insgesamt 12 Monaten getestet. Die Testpersonen wurden über Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, über Internetanzeigen sowie aus einer Liste ehemaliger Probanden anderer Studien gewonnen. Bei den Probanden handelte es sich um Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Durchschnittsalter \pm Standardfehler des Mittelwertes: 25,1 Jahre \pm 0,6 Jahre) mit einem Body Mass Index (BMI) von 20,2 kg/m² bis 25,1 kg/m² (22,8 \pm 0,4 kg/m²). Mittels eines Anamnesegespräches und eines standardisierten Fragebogens wurden Informationen zur Lebensführung sowie zu Vorerkrankungen und Erkrankungen in der Familie erfasst. Alle Teilnehmer gaben an, keine Diät einzuhalten und nicht aus religiösen oder anderen Gründen bestimmte Nahrungsmittel abzulehnen. Des Weiteren musste jeder Proband die deutsche Version des gut validierten Fragebogen zum Essverhalten (FEV) nach Stunkard und Messick ausfüllen [68]. Dieser Fragebogen erfasst unter anderem die kognitive Kontrolle des Essverhaltens. Es wurden nur Personen zugelassen, die in diesem Bereich einen ausreichend niedrigen Zielwert von höchstens 10 von 21 möglichen Punkten erreichten. Im Anschluss unterzogen sich die Probanden einer körperlichen Untersuchung und einer Blutentnahme mit routinemäßiger Bestimmung der Nierenretentionswerte, Leberparameter, Blutfettwerte, Elektrolyte und eines kleinen Blutbildes. Alle Probanden waren gesund und ohne schwerwiegende Vorerkrankungen. In den Familienanamnesen gab es keine Hinweise auf Stoffwechselkrankheiten. Keiner der Teilnehmer war Raucher oder nahm regelmäßig Medikamente ein. Kein Proband nahm während der Zeit, an der er an dem Experiment beteiligt war, an einer anderen Studie teil. Alle Testpersonen beteiligten sich freiwillig und gaben vor Studienbeginn schriftlich ihr Einverständnis zur Durchführung der Versuche. Jeder Teilnehmer erhielt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 400,- €. Entsprechend der Deklaration von Helsinki wurde die Studie vor der Durchführung der Experimente von der örtlichen Ethik-Kommission geprüft und genehmigt.

2.2 Studiendesign und Versuchsablauf

Spontanes Nahrungsaufnahmeverhalten, Blutparameter und Hungergefühle wurden unter vier verschiedenen Bedingungen gemessen. Folgende Bedingungen musste jeder einzelne Proband durchlaufen:

1. Eine Infusion von insgesamt 100 g Glukose, verteilt auf zwei relativ kurze Infusionen (2 x 500 ml 10 % Glukoselösung, DeltaSelect GmbH, Deutschland) über je eine Stunde: „*Glukose Pulsatil*“ = GP.
2. Die gleiche Menge Glukose wie unter Bedingung 1 (1 x 1000 ml 10 % Glukoselösung, DeltaSelect GmbH, Deutschland), allerdings kontinuierlich über zehn Stunden intravenös appliziert: „*Glukose Kontinuierlich*“ = GK.
3. Eine über den gleichen Zeitraum wie in Bedingung 2 applizierte, isovoluminöse, kalorienfreie Placeboinfusion (1000 ml 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung, Berlin-Chemie-AG, Deutschland): „*Placebo*“ = P.
4. Eine zu den Infusionen aus Bedingung 1 und 2 isokalorische Menge einer Fettlösung (200 ml 20 % ClinOleic®, Baxter GmbH, Deutschland) infundiert über den gleichen Zeitraum wie in Bedingung 2 und 3: „*Fett*“ = F.

Der Energiegehalt, der über einen Versuchstag gegebenen Infusionen betrug, mit Ausnahme der Natriumchloridlösung, jeweils 400 kcal.

Die Durchführung erfolgte in einem Cross-Over-Design in balancierter Reihenfolge. Zwischen den einzelnen Versuchstagen wurde ein Zeitabstand von mindestens zwei Wochen eingehalten. Die Versuche wurden einfach verblindet durchgeführt: Den Teilnehmern war nicht bekannt, welche Versuchsbedingung an dem jeweiligen Tag vorgesehen war. Ebenso wenig wussten sie, dass bei dem Experiment der Fokus auf der Evaluation ihres Nahrungsaufnahmeverhaltens lag. Die Probanden waren während des gesamten Versuches tageszeitdepriviert. Somit sollte eine tageszeitabhängige kognitive Kontrolle der Initiierung von Nahrungsaufnahme vermieden werden. Zur Beschäftigung waren Lesen, Musikhören sowie das Spielen von Computerspielen erlaubt. Größere körperliche Belastung, das Mitbringen von eigenem Essen oder Trinken, der Gebrauch einer Uhr sowie der Kontakt zur Außenwelt waren untersagt. Die Probanden

wurden angehalten, an den Tagen vor den Versuchen ab 22:00 h keine Nahrung mehr zu sich zu nehmen und auf koffeinhaltige und alkoholische Getränke zu verzichten. Das Trinken von ungesüßtem Kräutertee und Mineralwasser war gestattet.

An den Versuchstagen trafen die Testteilnehmer um 07:20 h im Labor ein. Während des Versuchstages hielten sie sich in einem separaten schallgedämpften und künstlich beleuchteten Raum auf. Der Raum wurde kameraüberwacht und über eine Gegensprechanlage konnten die Probanden Kontakt zum Durchführenden der Studie aufnehmen. In jeden Unterarm erhielten sie eine intravenöse Verweilkanüle (Braunüle®, B.Braun Melsungen AG, Deutschland): eine zur Infusion der jeweiligen Versuchsbedingung, eine andere zur Blutentnahme. Zuletzt genannter intravenöser Zugang wurde dann für den weiteren Tag mit 0,9 prozentiger Kochsalzlösung (Natriumchlorid-Infusionslösung, Berlin-Chemie-AG, Deutschland) durchgespült um eine Gerinnung in der Kanüle zu vermeiden. Die mit undurchsichtiger Folie abgedeckten Infusionslösungen wurden durch einen schwarzen Infusionsschlauch (Plasti Medical S.p.A., Italien) mit Hilfe einer Infusionspumpe (Infusomat fmS, B.Braun Melsungen AG, Deutschland) verabreicht.

Nach Beenden der Vorbereitungen fing um 07:30 h das Experiment mit einer Blutentnahme zur Bestimmung des Leerwertes der Blutparameter (Baseline) an. Direkt im Anschluss wurden mit den Probanden neurokognitive Tests durchgeführt und sie mussten von nun an die Symptomfragebögen stündlich ausfüllen. Zusätzlich mussten die Versuchspersonen um 08:00 h zwei Müsliriegel essen (218 kcal; 3,4 g Eiweiß, 31,6 g Kohlenhydrate, 8,6 g Fett). Hierdurch sollte eine Überhungerung aufgrund der prolongierten Nüchternheit der Probanden vermieden werden. Die Infusion der für den jeweiligen Versuchstag vorgesehenen Lösung unter den Bedingungen GK, P und F begann um 08:00 h. Die Infusionen liefen von 08:00 h bis 18:00 h unter GK und P mit einer Geschwindigkeit von 100 ml/h, bzw. unter F mit einer Geschwindigkeit von 20 ml/h. Unter GP erhielten die Teilnehmer erst um 09:00 h die Infusion, welche mit einer Geschwindigkeit von 500 ml/h bis 10:00 h lief. Von 15:00 h bis 16:00 h wiederholte sich dieser Ablauf unter GP. Von 08:00 h an wurde stündlich Blut zur Insulinbestimmung entnommen. Die Blutglukosekonzentrationen wurden ab 08:00 h halbstündlich gemessen mit Ausnahme in den Zeiten von 09:00 h bis 11:00 h und von 15:00 h bis 17:00 h - hier wurde die Plasmaglukosekonzentration jede viertel Stunde bestimmt. Unmittelbar vor jeder Blutentnahme wurde mit einer Spritze (BD Discardit™ II, BD, USA) über den dazu vorgesehenen Zugang 10 ml Blut abgenommen und verworfen. Zur Gewinnung des für die

Bestimmung der Plasmaglukose vorgesehenen Blutes wurde mit einer weiteren Spritze 1 ml Blut entnommen. Das Blut zur Bestimmung von Insulin wurde mit Hilfe eines Blutentnahmeröhrchens gewonnen (S-Monovette® 4,9 ml Serum Gel, Sarstedt Ag & Co, Deutschland).

Um 11:00 h erhielten die Teilnehmer ein standardisiertes Frühstück und ein Snackbuffet. Zusätzlich konnten sie sich jederzeit eine warme Mahlzeit abrufen. Um 21:00 h wurde der Versuch beendet. Zum Abschluss wurden mit dem Teilnehmer noch einmal die kognitiven Tests durchgegangen. Zur Übersicht des Versuchablaufes siehe Abb. 1.

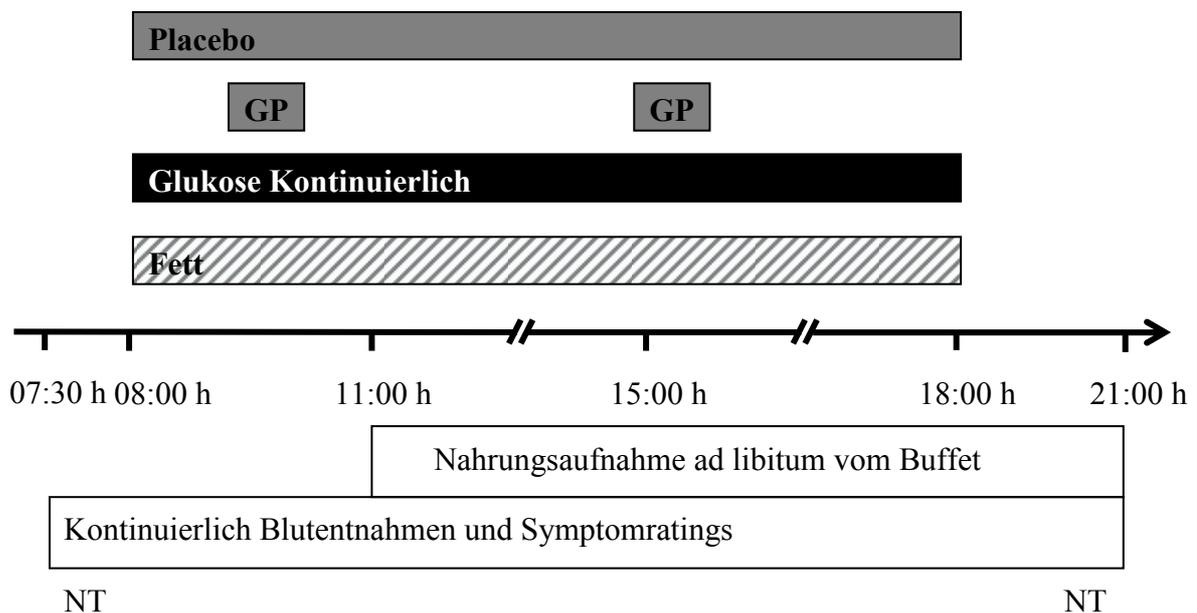


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchablaufes. (GP = Glukose Pulsatil. NT = Neurokognitive Tests).

Zum Messen der Hungermotivation der Probanden wurden zu Beginn eines Studientages um 07:30 h sowie am Ende um 21:00 h neurokognitive Tests durchgeführt. Dabei handelte es sich neben eines Wortwiedergabetests um eine modifizierte Version des von Stroop entwickelten Interferenztests [45]. Bei diesem Test wird den Probanden eine Liste mit Namen von Farben präsentiert, die jedoch in einer anderen Farbe gedruckt sind. Die Probanden werden aufgefordert die Farbtöne, nicht die Farbnamen, zu benennen. Durch die Inkongruenz von Name und Farbe verzögert sich das Vorlesen [45]. Bei der in dem vorliegenden Experiment angewendeten Version wurden anstelle von Farbwörtern eine Liste mit neutralen und eine mit Essenswörtern gezeigt (modifizierter Stroop-Test). Die Probanden mussten 45 s fehlerfrei möglichst viele Farbtöne benennen.

Bei dem Wortwiedergabetest wurde den Testpersonen eine Liste mit dreißig Wörtern bei einer Geschwindigkeit von 1 Wort/s von einer CD vorgelesen. Die Wörter stammten aus drei semantischen Kategorien – neutral (z.B. Baum, Feld), emotional (z.B. Mutter, Liebe) und essensbezogen (z.B. Brot, Kartoffelsalat). Zuvor wurden die Teilnehmer angewiesen, sich möglichst viele Wörter zu merken, um sie anschließend schriftlich wiederzugeben. Nach dem Hören der Wörter mussten die Probanden für 45 s Subtraktionsaufgaben lösen, so dass sie kurzfristig abgelenkt waren. Daraufhin erfolgte die Niederschrift aller behaltenen Wörter, wofür 3 min Zeit zur Verfügung standen [44].

Um Hunger- bzw. Sättigungsgefühle und um körperliche und psychologische Symptome zu erfassen, wurden die Probanden von Versuchsbeginn bis Ende stündlich gebeten entsprechende Fragebögen auszufüllen. Zum Eruiereen körperlicher Symptome diente der Symptomfragebogen [69]. Mit diesem semiquantitativen Fragebogen wurden den Versuchsteilnehmern 27 verschiedene Symptome vorgelegt. Auf einer Skala von 0 bis 9 konnten sie angeben, inwiefern jedes dieser körperlichen Symptome ihrem aktuellen Befinden entsprach. Die Symptome wurden nach Mitrakou in autonome Symptome und in neuroglykopene Symptome eingeteilt [42]. Zu den vegetativen Symptomen wurden Angst, Palpitationen, Hunger, Schwitzen, Nervosität und Zittern gezählt. Als neuroglykopene Symptome wurden Schwindel, Parästhesien, verschwommenes Sehen, Konzentrationsstörungen und Schwächegefühl bezeichnet.

2.3 Nahrungsangebot

Nachdem die Teilnehmer um 08:00 h bereits zwei Müsliriegel (Corny, 218 kcal) gegessen hatten, wurde ihnen um 11:00 h ein Frühstückbuffet offeriert (Tab. 2).

Lebensmittel	Angebotene Menge (g)	Kohlenhydrate (g)	Fette (g)	Proteine (g)	Energie (kcal)
Kondensmilch	30	3,2	1,2	2,3	33,5
Zucker	24	24,0	0,0	0,0	97,7
Milch	1000	47,6	35,0	33,0	653
Erdbeermilch	400	20,0	0,4	5,2	107
Orangensaft	800	72,0	3,2	7,2	353
Vanillepudding	125	20,8	3,5	3,5	131
Brötchen	225	114,1	3,0	16,7	562
Vollkornbrot	165	67,5	2,2	11,9	344
Weißbrot	30	14,4	0,4	2,1	71,1
Butter	105	0,6	87,4	0,7	812
Konfitüre	50	33,6	0,1	0,2	139
Nutella	40	23,8	11,8	1,7	214
Honig	40	30,0	0,0	0,2	123
Geflügelwurst	100	0,3	9,8	21,0	178
Zerelatwurst	85	0,2	27,5	17,1	325
Schnittkäse	100	0,0	27,0	25,3	353
Frischkäse	33,3	1,0	9,2	2,0	96,9
Fruchtquark	150	26	3,9	7,5	173
Kräuterkäse	40	0,8	12,0	3,2	127
Apfel	100	11,4	0,4	0,3	51,6
Banane	100	21,4	0,2	1,1	93,7
Birne	100	12,4	0,3	0,5	55,4
Orange	100	9,2	0,2	1,0	43,4
Gesamt	3942	554	239	164	5135

Tabelle 2: Auflistung der Lebensmittel des Frühstückbuffets und deren Zusammensetzung aus den Makronährstoffen sowie des jeweiligen Energiegehaltes.

Des Weiteren wurde ihnen ein Buffet mit Snacks angeboten, von welchem sie sich, wie auch von dem Frühstückbuffet, den restlichen Versuchstag über ad libitum bedienen konnten (Tab. 3).

Lebensmittel	Angebotene Menge (g)	Kohlenhydrate (g)	Fette (g)	Proteine (g)	Energie (kcal)
Chips	40	19,6	14,0	2,4	219
Erdnusslocken	40	21,6	9,6	5,6	200
Erdnüsse	200	18,5	96,8	50,2	1175
Brotchips	50	32,4	6,9	5,9	220
Schokoladenwaffeln	75	39,0	24,0	6,0	405
Toffifee	125	72,5	38,8	7,5	684
Weingummi	125	90,8	0,3	10,0	414
Lakritz	96	64,3	0,1	2,4	273
Müsliriegel	75	46,4	13,0	5,2	330
Schokoladenkekse	80	48,4	19,8	5,4	403
Milchschokolade	100	58,8	29,5	6,6	540
Erdbeerjoghurt	250	36,5	7,3	9,8	256
Gesamt	1256	549	260	117	5117

Tabelle 3: Auflistung der Lebensmittel des Snackbuffets und deren Zusammensetzung aus den Makronährstoffen sowie des jeweiligen Energiegehaltes.

Außerdem konnten sie jederzeit ein warmes Essen als Hauptmahlzeit anfordern (Tab. 4).

Lebensmittel	Angebotene Menge (g)	Kohlenhydrate (g)	Fette (g)	Proteine (g)	Energie (kcal)
Kartoffeln	500	71	0,5	9,8	335
Reis	500	120	0,9	11,1	543
Kaisergemüse	100	2,4	0,2	2,1	20,3
Bratensoße	10	0,6	0,8	0,5	12,1
Tomatensalat	100	2,6	0,2	1,0	16,5
Dressing	10	0,6	1,1	0,3	13,8
Schweineschnitzel	100	4,8	5,7	28,3	188
Hähnchenbrust	100	0,3	0,8	25,2	112
Margarine	15	0,1	12,0	0,1	111
Gesamt	1435	202	22,2	78,3	1351

Tabelle 4: Auflistung der Lebensmittel der Hauptmahlzeit und deren Zusammensetzung aus den Makronährstoffen sowie des jeweiligen Energiegehaltes.

Die Nahrungsaufnahme wurde gemessen, indem das Essen vor der Offerte mit einer elektronischen Waage abgewogen und nach Ende des Versuchstages mit dem entsprechenden Rest abgeglichen wurde. Als spontane Nahrungsaufnahme während des Versuchstages wurde die mit der Nahrung aufgenommene Energie ohne die zu Versuchsbeginn verzehrten Müsliriegel betrachtet. Die Gesamt-Energieaufnahme wurde aus oral aufgenommener Energie, Müsliriegeln und Infusionslösung berechnet. Die einzelnen Nahrungsbestandteile wurden mithilfe eines Softwareprogramms für Makronährstoffe (DGE-PC professional 3.3, Stuttgart, Deutschland) analysiert.

2.4 Blutglukose- und Insulinbestimmung

Die Blutglukosekonzentrationen wurden sofort nach Entnahme mittels der Glukose-Dehydrogenase-Methode gemessen (HemoCue Glucose 201 DM, HemoCue AB, Ängelholm, Schweden). Die inter- und intra-assay Variationskoeffizienten betragen hierbei < 3,5 % bzw. < 2,7 %. Das zur Messung der Insulinkonzentrationen entnommene Blut wurde nach 30 min zentrifugiert (Heraeus Labofuge 400 R, Thermo Fisher Scientific Inc., USA). Der Überstand wurde in 1,5 ml große Reaktionsgefäße (Eppendorf AG, Deutschland) pipettiert (Finpipette® Thermo Fisher Inc., USA) und bis zur Analyse bei minus 80° C gelagert. Die Insulinkonzentration wurde mit kommerziell erhältlichen Immunoassays bestimmt (Immulite, Siemens Health Care). Die inter- und intra-assay Variationskoeffizienten und die analytischen Sensitivitäten (aS) betragen hierbei < 5,2 % bzw. < 6,1 %, aS 12,0 pmol/l.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS 12.0 für Windows. Die Blutparameter und die Symptome wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) nach dem allgemeinen linearen Modell mit den Faktoren „Bedingung“ (für den Vergleich der Bedingungen „Glukose Pulsatil“ (GP), bzw. „Glukose Kontinuierlich“ (GK) vs. „Placebo“ (P) und „Zeit“ (für den Verlauf der Messergebnisse während der Versuche). Die Analyse der Nahrungsaufnahme erfolgte mittels T-Test. Solche p-Werte, die < 0,05 waren, wurden als signifikant angesehen. Die graphische Auftragung der Daten erfolgte mit Sigma Plot 9.0 für Windows.

3 Ergebnisse

3.1 Blutglukose und Insulin

3.1.1 Glukose

Die Mittelwerte der morgendlichen Blutglukosekonzentrationen waren unter allen drei Bedingungen gut miteinander vergleichbar (P: $4,29 \pm 0,18$ mmol/l; GP: $4,30 \pm 0,10$ mmol/l; GK: $4,57 \pm 0,12$ mmol/l; $p=0,22$), variierten im Tagesverlauf allerdings deutlich ($p < 0,001$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt über alle drei Bedingungen; Abb. 2). Während die Konzentrationen unter P und GK einen ähnlichen Verlauf nahmen ($p=0,21$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt für den Vergleich zwischen beiden Bedingungen), wich der unter GP signifikant davon ab ($p<0,001$ für GP vs. P; sowie für GP vs. GK für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt für den Vergleich zwischen den jeweiligen Bedingungen).

Nach dem Verzehr der Müsliriegel um 08:00 h kam es bis 09:00 h unter P zu einem leichten Anstieg der Blutglukosekonzentration. Gut vergleichen lässt sich damit der Verlauf unter der kontinuierlichen Glukosegabe ($p=1,63$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt für den Vergleich zwischen beiden Bedingungen). Allerdings lagen die Werte unter GK vormittags auf einem höheren Niveau ($p=0,006$ für den Faktor „Bedingung“ für den Vergleich zwischen P und GK für den vormittäglichen Zeitraum). Nach dem morgendlichen Anstieg fielen die Konzentrationen sowohl unter P als auch unter GK auf ein tieferes Niveau mit einem Nadir um 10:30 h ($p<0,001$ für den Faktor „Zeit“ für den Vergleich zwischen P und GK). Hierauf folgte ein erneuter Anstieg der Blutglukosekonzentration, der nach Beginn des Frühstücks gegen 11:30 h wieder eine Spitze erreichte ($p<0,001$ für den Faktor „Zeit“ für den Vergleich zwischen beiden Bedingungen), und der sich gut unter beiden Bedingungen vergleichen ließ ($p=0,31$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt für den Vergleich zwischen P und GK). Daraufhin nahmen die Blutglukosekonzentrationen für den Rest des Versuches unter P und GK ab 13:00 h einen stabilen, ähnlichen Verlauf an ($p=0,68$ für den „Zeit“ x „Bedingung“ Effekt für den Vergleich zwischen P und GK).

Unter der Bedingung GP konnte mit Beginn der Glukoseinfusion um 09:00 h ein steiler Anstieg der Blutglukosekonzentration verzeichnet werden mit einem Spitzenwert um

09:30 h ($p < 0,001$ für den Faktor „Zeit“ unter GP). Hierauf folgte ein Abfall, welcher um 10:45 h einen Nadir erreichte, gefolgt von einem nun nicht mehr so steil verlaufenden Anstieg. Dieser Verlauf von 08:30 h bis 12:00 h unterschied sich unter GP signifikant von denen unter den beiden anderen Bedingungen ($p < 0,001$ für GP vs. P; sowie für GP vs. GK für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt für den Vergleich zwischen den jeweiligen Bedingungen). Während der zweiten pulsatilem Glukoseinfusion um 15:00 h konnte erneut ein rapider Anstieg der Glukosekonzentration erzielt werden, der allerdings nicht so steil verlief wie derjenige unter der vormittäglichen Infusion. Auch der hierauf folgende Tiefpunkt fiel nicht so ausgeprägt aus. Danach stieg die Konzentration und verblieb bis zum Ende des Versuchstages auf einem gleichbleibenden Niveau.

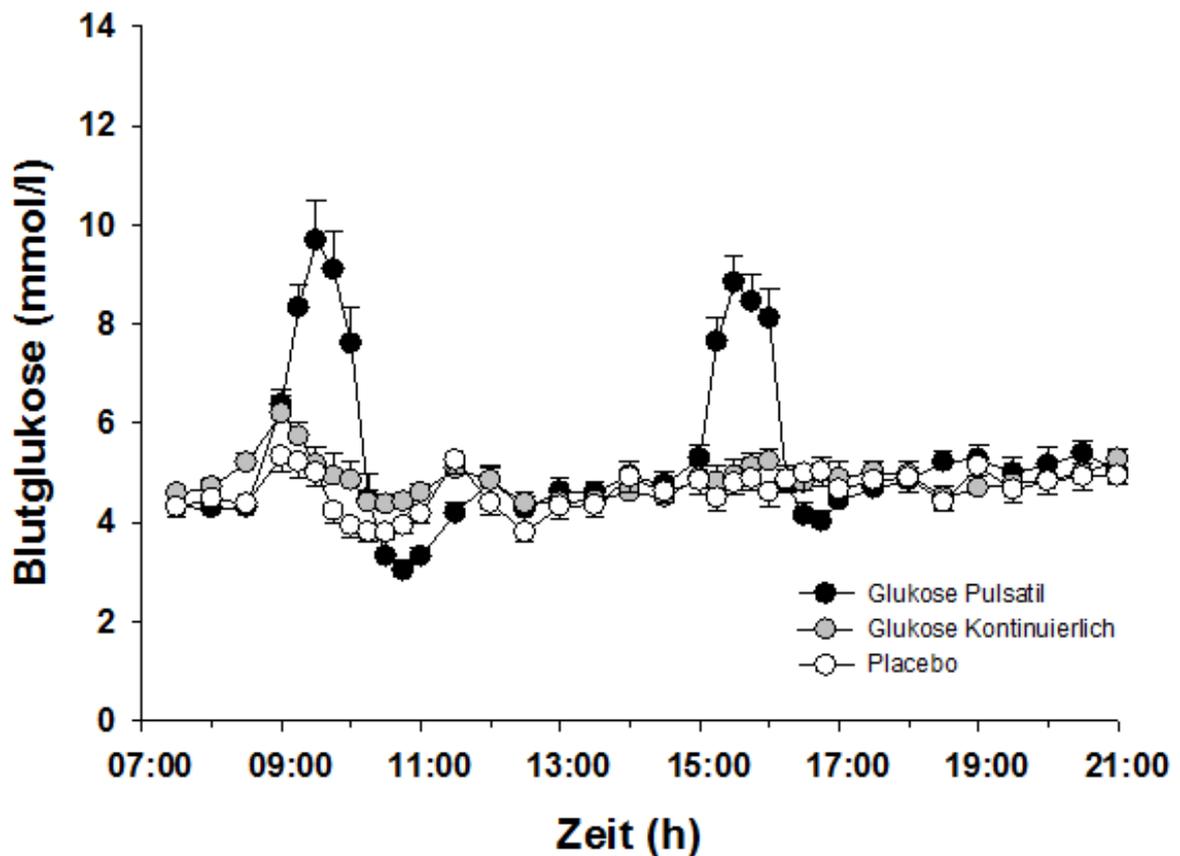


Abbildung 2: Verlauf der Blutglukosekonzentration während des Versuches.

3.1.2 Insulin

Die morgendlichen Insulinwerte unterschieden sich nicht zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen (P: $22,72 \pm 2,63$ pmol/l; GP: $28,47 \pm 5,82$ pmol/l; GK: $29,09 \pm 4,95$ pmol/l; $p=0,22$). Die Verläufe der Insulinkonzentrationen wurden durch die Glukoseinfusionen signifikant verändert ($p < 0,001$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt über alle Bedingungen; Abb. 3). Unter P konnte zu Versuchsbeginn ein steiler Anstieg der Insulinkonzentration verzeichnet werden, der nach einer kurzfristigen Schwankung ein Maximum um 12:00 h erreichte. Unter GK nahmen die Insulinwerte einen vergleichbaren Verlauf wie unter P an ($p=0,32$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt zwischen P und GK), allerdings auf einem signifikant höheren Niveau ($p=0,003$ für den Faktor „Bedingung“ zwischen P und GK).

Nach Beginn der Glukoseinfusion stieg die Insulinkonzentration unter GP steil an und erreichte Spitzenwerte um 10:00 h sowie nach der zweiten Glukosegabe um 16:00 h.

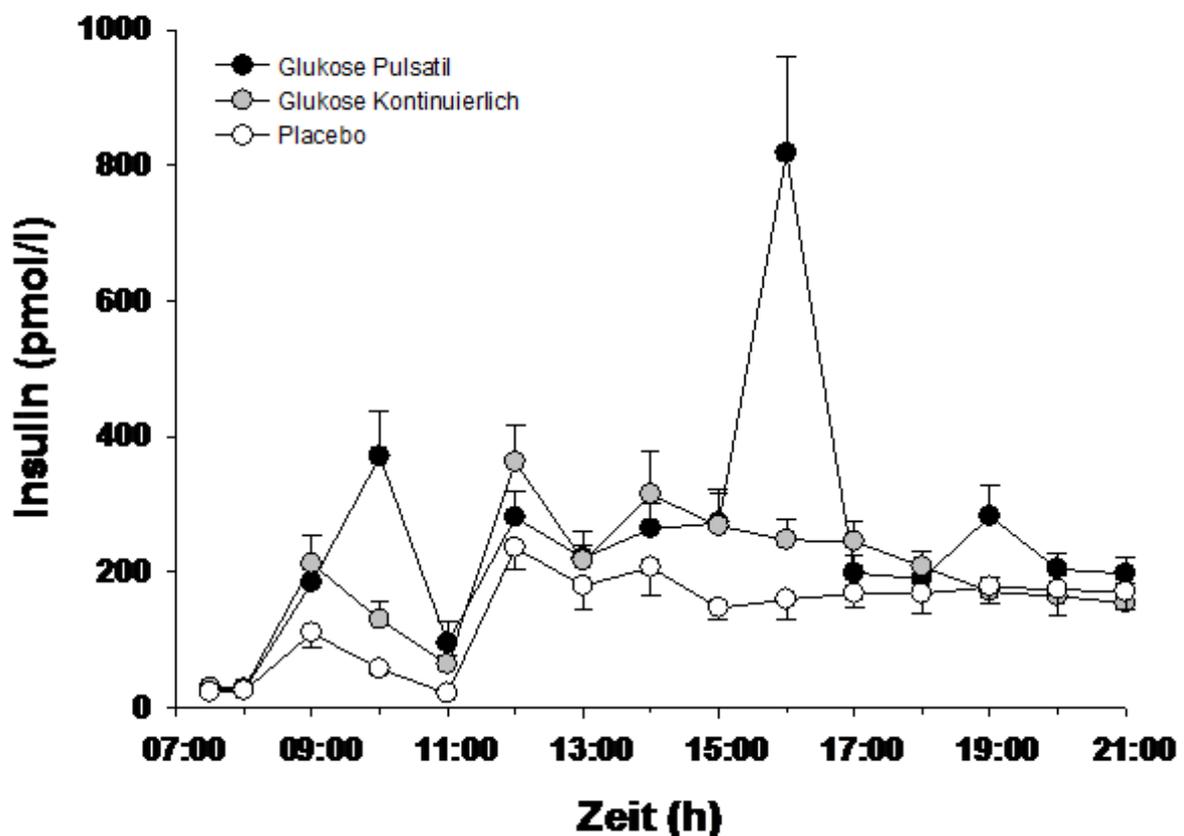


Abbildung 3: Insulinkonzentrationen während des Versuches.

3.2 Symptome

3.2.1 Hunger

Die Skalenwerte für das mittels Ratingskalen erfasste Symptom „Hunger“ waren morgens gut miteinander vergleichbar ($p=0,475$ für den Vergleich zwischen allen Bedingungen) und wurden in ihrem Verlauf durch die Glukoseinfusionen nicht beeinflusst ($p=0,62$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt über alle drei Bedingungen; Abb.4). Nach Versuchsbeginn stiegen die Werte bis zum Offerieren des Frühstückbuffets an ($p<0,001$ für den Faktor „Zeit“ über alle Bedingungen) und zwar unter jeder Bedingung ($p=0,80$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt über alle Bedingungen). Nach dem Frühstück fielen die Werte dann in allen Bedingungen gleichermaßen steil ab ($p<0,001$ für „Zeit“ über alle Bedingungen).

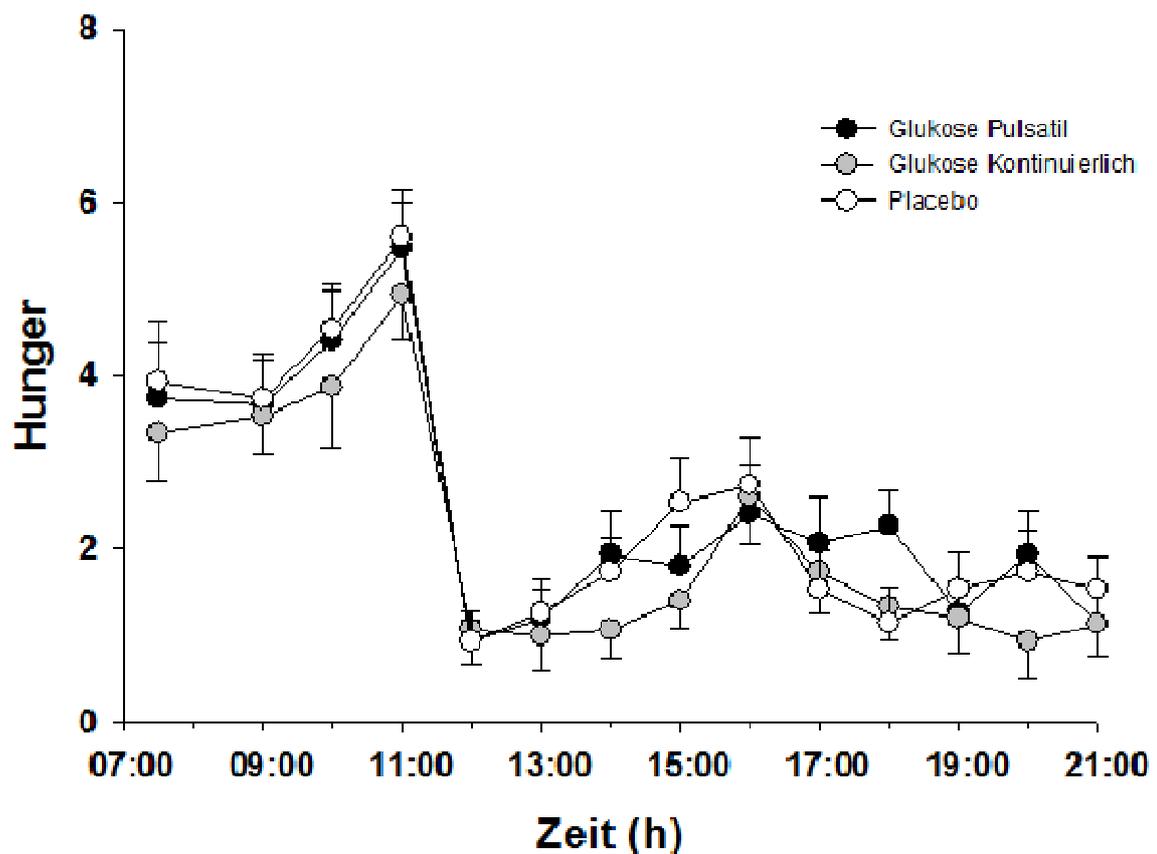


Abbildung 4: Hungergefühle während des Versuches.

3.2.2 Satttheit

Auch die morgendlichen Werte für den Score der gefühlten „Satttheit“ wiesen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,45$). Die Verläufe zeigten einen inversen Verlauf zu denen des Symptoms „Hunger“ und waren unter den verschiedenen Bedingungen gut miteinander vergleichbar ($p=0,49$ für „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt über alle drei Bedingungen; Abb. 5). Nach 11:00 h konnte ein steiler Anstieg verzeichnet werden ($p<0,001$ für den Faktor „Zeit“ in allen Bedingungen). Bis 16:00 h fielen die Werte dann noch einmal ab, gefolgt von einem erneuten Anstieg.

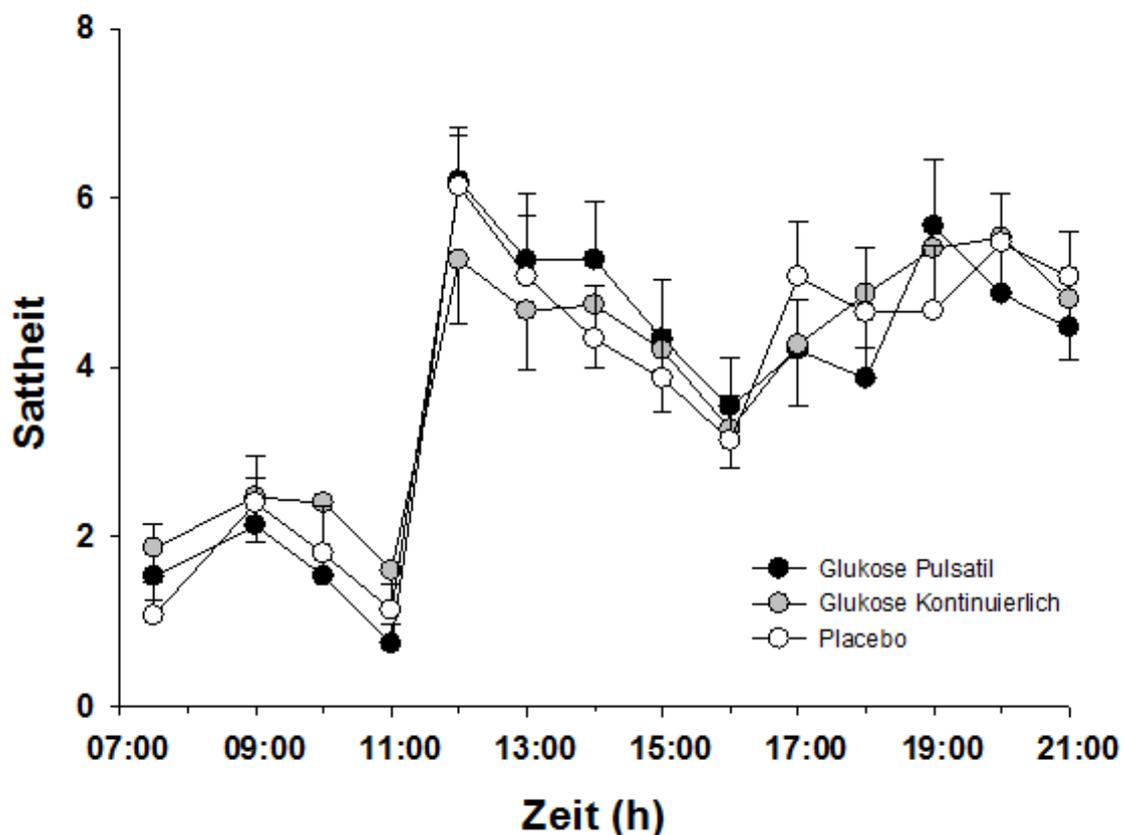


Abbildung 5: Satttheitsgefühle während des Versuches.

3.2.3 Autonome Symptome

Die Skalenwerte der Symptomfragebögen, die zu den autonomen Symptome zusammengefasst wurden, zeigten in ihren Basalwerten morgens keine signifikanten Abweichungen ($p=0,89$) und unterschieden sich in ihrem Verlauf nicht wesentlich voneinander ($p=0,79$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt über alle drei Bedingungen; Abb. 6). Auffällig war, dass die Werte nach dem Frühstück um 11:00 h sehr steil sanken ($p<0,001$ für den Faktor „Zeit“) und zwar unter allen drei Bedingungen ($p=0,32$ für den Faktor „Bedingung“).

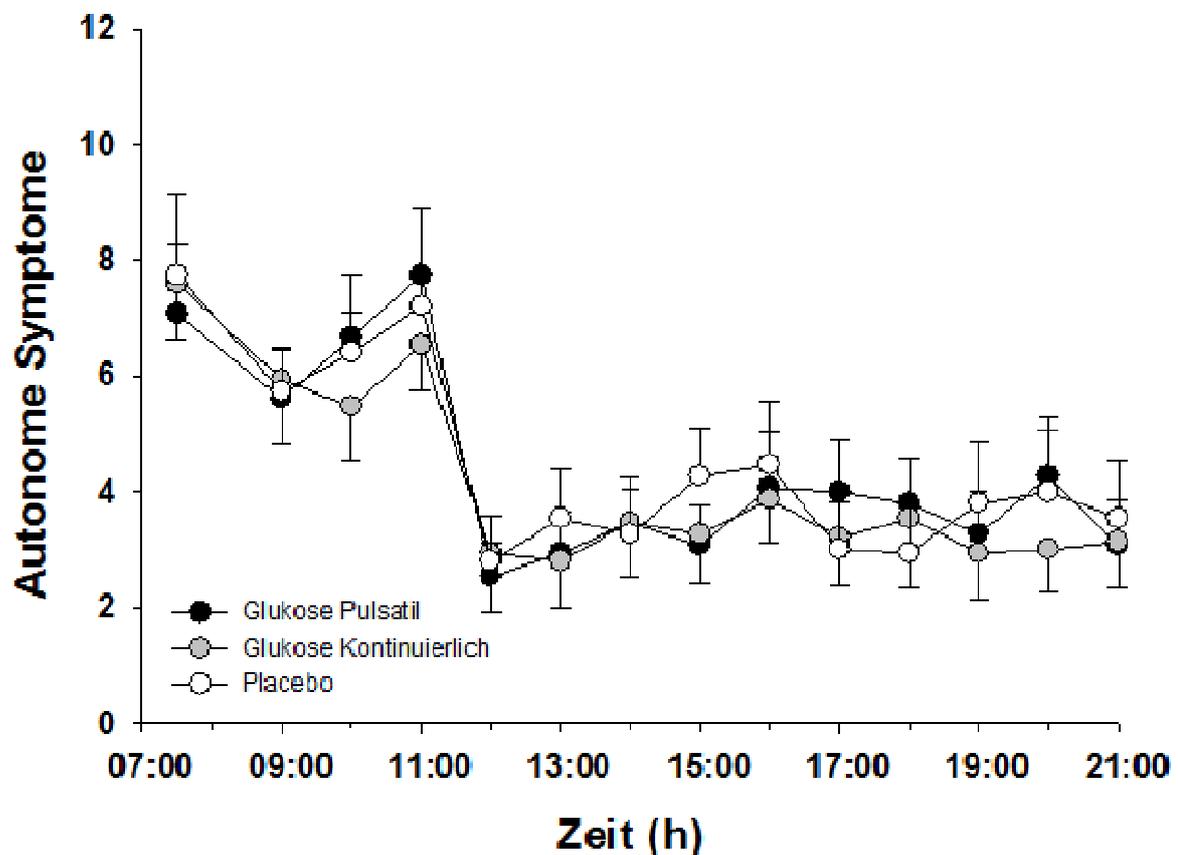


Abbildung 6: Autonome Symptome während des Versuches.

3.2.4 Neuroglykopenne Symptome

Die Skalenwerte für die zusammengefassten neuroglykopenen Symptome zeigten keine auffälligen Verläufe: Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Basalwerten zwischen den drei Bedingungen ($p=0,897$) und auch die weiteren Verläufe während des Versuches stellten sich als gut miteinander vergleichbar dar ($p=0,54$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt über alle drei Bedingungen; Abb. 7).

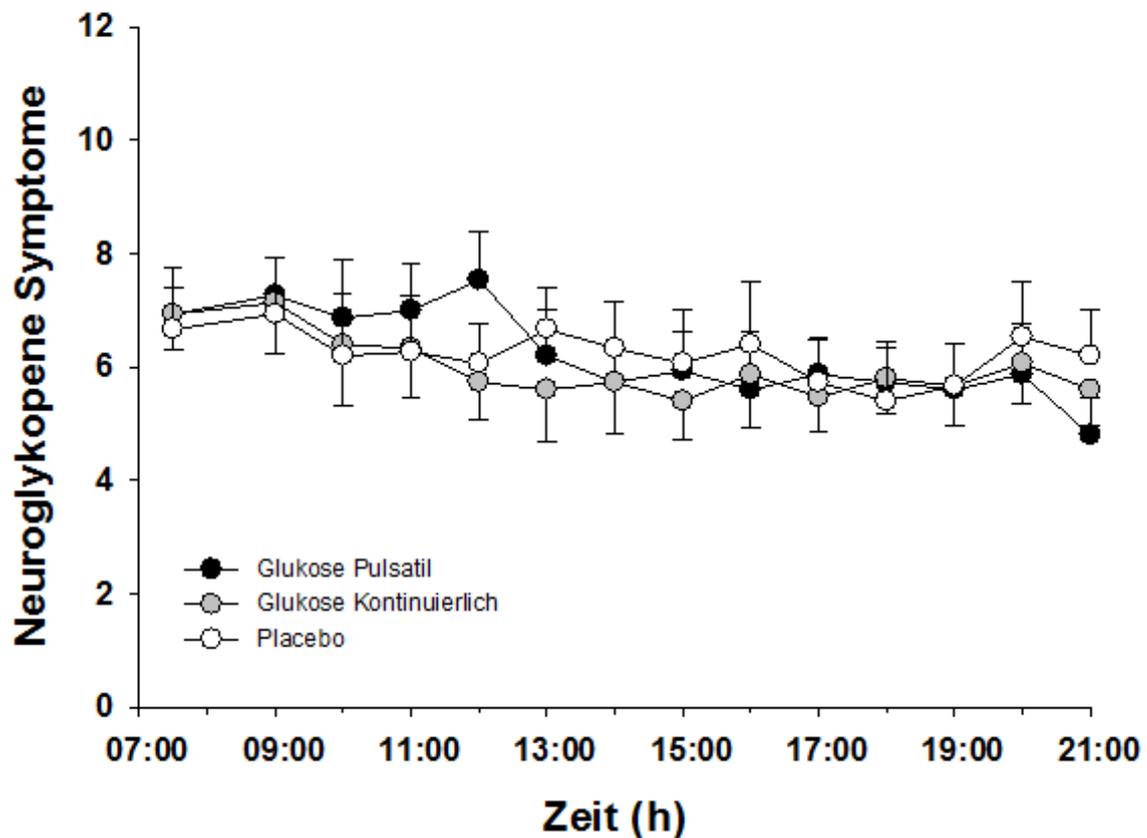


Abbildung 7: Vegetative Symptome während des Versuches.

3.3 Energieaufnahme

3.3.1 Spontane Nahrungsaufnahme

Nach Erfassung der von den Probanden verzehrten Nahrung wurden die jeweiligen Makronährstoffkomponenten analysiert und in die konsumierte Menge in Kilokalorien umgerechnet. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den drei Bedingungen bezüglich der über den gesamten Versuchstag vom Probanden oral aufgenommenen Energiemenge ($p=0,81$; Abb. 8).

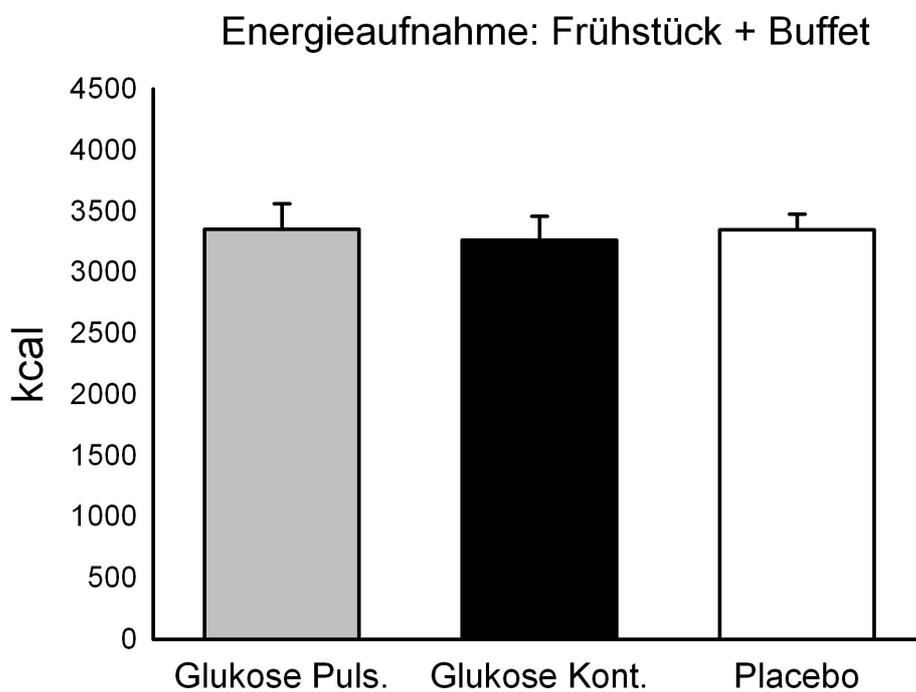


Abbildung 8: Die von den Probanden spontan verzehrte Menge Energie während des Versuches. (Glukose Puls. = Glukose Pulsatil, Glukose Kont. = Glukose Kontinuierlich).

Ebenso zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Bedingungen bei der Analyse der Makronährstoffkomponenten ($p=0,32$ für die Faktoren „Bedingung“ x „Makronährstoff“ über alle Bedingungen), weder bezüglich der Menge der einzelnen Makronährstoffkomponenten, noch im Hinblick auf ihren relativen Anteil in der Zusammensetzung der Nahrung wie Tabelle 5 zeigt.

	Glukose Pulsatil	Glukose Kontinuierlich	Placebo	<i>P</i>
OE (kcal)	3346 ± 216	3256 ± 203	3340 ± 139	0,81
KH (kcal)	1563 ± 98,1	1439 ± 91,3	1526 ± 83,9	0,26
(%)	47,2 ± 1,5	44,8 ± 2,1	45,8 ± 1,7	0,30
F (kcal)	1291 ± 107	1344,9 ± 130	1323 ± 79,2	0,84
(%)	38,0 ± 1,1	40,4 ± 1,9	39,5 ± 1,4	0,25
EW (kcal)	491 ± 38,6	472 ± 32,0	491,0 ± 27,6	0,71
(%)	14,8 ± 0,9	14,8 ± 0,8	14,8 ± 0,7	0,99

Tabelle 5: Spontan aufgenommene Energiemenge und die Anteile, der einzelnen Makronährstoffkomponenten. (OE=orale Energieaufnahme; KH=Kohlenhydrate; F=Fett; EW=Eiweiß).

3.3.2 Gesamt-Energieaufnahme

Für die gesamte Energieaufnahme wurden zur oralen Energieaufnahme die verzehrten Müsliriegel (218 kcal) und die jeweilige Infusion (400 kcal) hinzugerechnet. Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Bedingungen bezüglich der insgesamt aufgenommenen Energiemenge ($p=0,04$ für den Anova Haupteffekt „Bedingung“; Abb. 9).

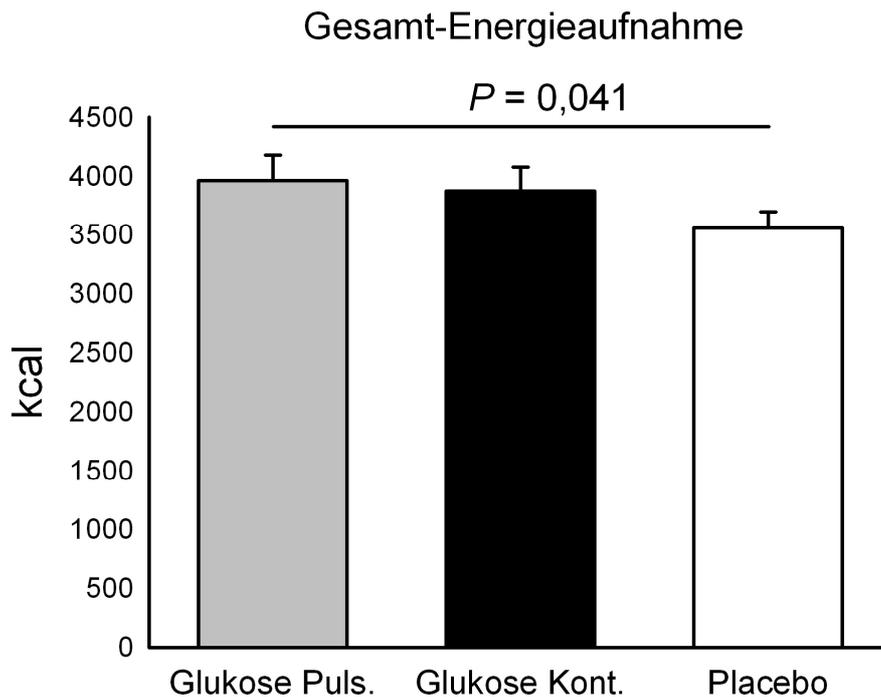


Abbildung 9: Die über den Versuch insgesamt aufgenommene Energie, bestehend aus Essen und Infusion. (Glukose Puls. = Glukose Pulsatil, Glukose Kont. = Glukose Kontinuierlich).

Während die über den gesamten Versuchstag aufgenommene Energiemenge unter P 3558 ± 139 kcal betrug, ergaben sich unter GP und GK höhere Energiemengen von 3964 ± 216 kcal bzw. 3874 ± 203 kcal ($p=0,041$ für den Vergleich zwischen allen Bedingungen). In den Einzelvergleichen zeigte sich, dass unter GP insgesamt ein signifikant höherer Energiekonsum zu verzeichnen ist als unter P ($p=0,021$ für den Vergleich zwischen beiden Bedingungen). Für den Vergleich zwischen GK und P wurde das Signifikanzniveau nur knapp verpasst ($p=0,052$ für den Vergleich zwischen beiden Bedingungen).

3.4 Neurokognitive Tests

3.4.1 Wort-Wiedergabe-Test

Die Anzahl der erinnerten Wörter im Wort-Wiedergabe-Test ließen sich zu Beginn des Versuches unter allen drei Bedingungen gut miteinander vergleichen ($p=0,30$). Unter keiner der Bedingungen kam es zu einer wesentlichen Abnahme oder Zunahme der erinnerten Wörter zu Versuchsende ($p=0,90$ für den „Bedingung“ x „Zeit“ Effekt; Tab. 6).

Parameter	P	GP	GK	p-Werte
Neutral				
morgens	$3,73 \pm 0,37$	$4,20 \pm 0,39$	$3,40 \pm 0,42$	0,33
abends	$3,60 \pm 0,36$	$3,67 \pm 0,40$	$3,47 \pm 0,48$	0,95
delta	$-0,13 \pm 0,39$	$-0,53 \pm 0,45$	$-0,60 \pm 0,43$	0,67
Emotional				
morgens	$4,80 \pm 0,50$	$4,93 \pm 0,38$	$4,87 \pm 0,36$	0,93
abends	$4,40 \pm 0,42$	$4,93 \pm 0,40$	$4,67 \pm 0,32$	0,56
delta	$-0,40 \pm 0,49$	$0 \pm 0,32$	$-0,20 \pm 0,45$	0,80
Nahrung				
morgens	$3,87 \pm 0,40$	$4,33 \pm 0,37$	$4,07 \pm 0,28$	0,59
abends	$3,47 \pm 0,36$	$3,80 \pm 0,44$	$3,53 \pm 0,40$	0,82
delta	$-0,40 \pm 0,56$	$-0,53 \pm 0,45$	$-0,53 \pm 0,46$	0,98
Summe				
morgens	$12,40 \pm 0,80$	$13,47 \pm 0,76$	$12,33 \pm 0,69$	0,30
abends	$11,47 \pm 0,58$	$12,40 \pm 0,74$	$11,67 \pm 0,72$	0,63
delta	$-0,93 \pm 0,62$	$-1,07 \pm 0,60$	$-0,67 \pm 0,69$	0,90

Tabelle 6: Vergleich der erinnerten Wörter während des Versuches. (delta = Abweichung der abendlichen von den morgendlichen erinnerten Wörtern).

3.4.2 Stroop-Test

Die im modifizierten Stroop-Test fehlerfrei wiedergegebenen Wörter waren unter allen Bedingungen in ihrer Anzahl abends mit denen vor Versuchsbeginn gut vergleichbar ($p=0,90$). Auch das Verhältnis der nahrungsbezogenen Wörter zu den neutralen Wörtern unterschied sich morgens und abends nicht wesentlich voneinander ($p=0,25$ über alle Bedingungen; Tab. 7).

Parameter	P	GP	GK	p-Werte
Essen/Neutral				
morgens	$0,96 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,03$	0,35
abends	$0,93 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,04$	$0,97 \pm 0,03$	0,15
delta	$-0,03 \pm 0,04$	$0,09 \pm 0,07$	$-0,04 \pm 0,05$	0,25
Summe				
morgens	$143 \pm 4,21$	$144 \pm 4,74$	$145 \pm 6,66$	0,87
abends	$149 \pm 4,64$	$148 \pm 5,63$	$150 \pm 6,15$	0,92
delta	$6,20 \pm 2,14$	$4,60 \pm 4,94$	$4,33 \pm 3,56$	0,09

Tabelle 7: Vergleich der korrekt wiedergegebenen Wörter während des Versuches. „Essen/Neutral“ bedeutet das Verhältnis der fehlerfrei genannten essenbezogenen Wörter zu den neutralen Wörtern. Als „Summe“ wird die Anzahl aller korrekt genannten Wörter bezeichnet.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich die kontinuierliche und die pulsatile intravenöse Applikation einer Glukoselösung auf das Nahrungsaufnahmeverhalten gesunder Männer auswirken. Zum Vergleich wurde eine Kochsalzlösung als Placebo infundiert. Ausgangspunkt war die Hypothese, dass eine pulsatile Glukosegabe über dynamische Schwankungen der Blutglukose zu einer erhöhten Energiezufuhr führt. Andererseits sollte die kontinuierliche Gabe der gleichen Menge Glukose eine Sättigung induzieren und in einer verminderten Energiezufuhr resultieren. Die pulsatile Glukoseinfusion rief ausgeprägte Veränderungen in den Verläufen der Blutglukosekonzentration und der Insulinkonzentration hervor. Dagegen wurden unter der kontinuierlichen Glukoseinfusion diese Konzentrationen im Sinne eines Plateaus erhöht, in ihrem zeitlichen Verlauf gegenüber der Placebobedingung aber nicht verändert. Ein Effekt auf die Nahrungsaufnahme, auf Hungergefühle sowie auf neurokognitive Tests konnte unter keiner Bedingung nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist, dass unter den Glukoseinfusionen die Menge der gesamt aufgenommenen Energie deutlich von der unter Placebo abwich. Da die infundierte Glukose zu keiner kompensatorischen Reduktion der Nahrungsaufnahme führte, waren die Glukosebedingungen mit einer auffällig höheren Gesamt-Energiezufuhr verbunden.

4.1 Glukosekonzentration und Insulinsekretion

Wie erwartet, wurden durch die intravenösen Glukoseinfusionen die Blutglukosekonzentration und die Insulinsekretion beeinflusst. Der erste Anstieg der Blutglukosekonzentration unter der Placebobedingung um 09:00 h geht auf den vorausgegangenen Verzehr der Müsliriegel zurück. Der weitere Verlauf unter der Placebogabe erklärt sich aus der basalen und aus der nahrungsmittelinduzierten Sekretion von Insulin. So zeigt sich z.B. um 11:00 h nach Offerieren des Buffets, dass nach dem Essen die Blutglukosekonzentration anstieg, woraufhin vermehrt Insulin freigesetzt wurde. Diese Insulinerhöhung wiederum resultierte in einer Anpassung der Blutglukose.

Die frühmorgendliche Erhöhung der Blutglukosekonzentration unter kontinuierlicher Glukosegabe erklärt sich aus der um 08:00 h begonnenen Glukoseinfusion. Dass die Konzentration nach 11:00 h ein vergleichbares beständiges Niveau wie das unter Placebo erlangte, lag an der konsekutiv erhöhten

Insulinkonzentration, die bis zum Ende des Infusionsdurchlaufs um 18:00 h bestehen blieb. Die Erhöhung der Blutglukosekonzentration, die noch zu Beginn des Versuches auffiel, konnte also unter der kontinuierlichen Glukoseinfusion nicht konstant erhöht gehalten werden. Sie lag für den weiteren Tag auf einem ähnlichen Niveau wie unter Placebo.

Die rapiden Anstiege der Blutglukosekonzentration auf deutlich hyperglykämische Werte unter der Bedingung „Glukose Pulsatil“ sind die logische Konsequenz aus den pulsatil applizierten Glukoselösungen um 09:00 h und um 15:00 h. Auch die unmittelbar darauf einsetzende erhöhte Insulinsekretion entsprach den Erwartungen. Diese beträchtliche Insulinfreisetzung führte dazu, dass in der Verlaufskurve der Blutglukosekonzentration direkt nach Erreichen ihres Maximums ein rapider Abfall einsetzte. Die Konzentration der Blutglukose driftete am Vormittag sogar für einen kurzen Moment bis in den hypoglykämischen Bereich ab. Der Anstieg am Nachmittag fiel nicht so extrem aus wie der morgendliche. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Insulinkonzentration zu diesem Zeitpunkt bereits auf einem höheren Niveau lag als zu Versuchsbeginn. Hierdurch wurde die Erhöhung der Plasmaglukose effektiver abgepuffert.

4.2 Nahrungsaufnahme und Symptomratings unter kontinuierlicher Glukose

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effekte von Glukose auf die Nahrungsaufnahme unabhängig von gastrointestinalen Faktoren zu untersuchen. So sollte beurteilt werden, welchen Anteil die Blutkonzentration der Glukose am Nahrungsaufnahmeverhalten hat. Grundlage sind Studien, in denen gezeigt wurde, dass der Verzehr von Kohlenhydraten, v.a. Glukose, assoziiert ist mit Sättigungsgefühlen und niedrigerer Nahrungszufuhr [61, 70, 71]. Des weiteren konnte kürzlich in einer Meta-Analyse individueller Teilnehmerdaten gezeigt werden, dass ein inverses Verhältnis zwischen Blutglukosekonzentration und Energiezufuhr besteht [72]. Es wurde erwartet, dass die kontinuierliche Infusion von Glukose mit einer verminderten Nahrungsaufnahme einhergeht. Diese Erwartung konnte durch die im Versuch erhobenen Messungen nicht bestätigt werden. Durch die kontinuierliche Glukosegabe wurde weder die orale Energiezufuhr verringert, noch unterschied sich die Nahrungsaufnahme bezüglich ihrer einzelnen Makronährstoffkomponenten von der unter „Placebo“. Auch die Hunger- und Sättigungsgefühle waren unter „Glukose Kontinuierlich“ ebenso wenig verändert wie die Ergebnisse der auf die Hungermotivation zielenden neurokognitiven Tests. Man kann somit festhalten, dass eine kontinuierliche intravenöse Gabe von 10 % prozentiger

Glukoselösung im Vergleich zu einer Kochsalzlösung bei gesunden Männern nicht zu einer Veränderung der spontanen Nahrungsaufnahme oder von Hungergefühlen über den Zeitraum eines Versuchstages führt.

Die Ergebnisse vorausgehender Studien [46-48], welche zeigten, dass ein Anheben der Blutglukosekonzentration durch intravenöse Glukoseapplikation mit verminderten Hungergefühlen bzw. mit einer Reduktion der Nahrungszufuhr einhergehen, konnten also nicht bestätigt werden. Einschränkend sei noch einmal erwähnt, dass trotz der kontinuierlichen Glukosegabe, eine konstante Erhöhung der Plasmaglukose nur für die ersten drei Stunden aufrechterhalten werden konnte. Für die restlichen sieben Stunden des Infusionsdurchlaufes unterschieden sich die Glukosekonzentrationen von „Placebo“ und „Glukose Kontinuierlich“ nicht wesentlich voneinander. In den erwähnten Studien [46-48] wurden allerdings wesentlich höhere Werte der Blutglukose von 8 – 15 mmol/l über den Zeitraum einiger Stunden erzielt. Eine solche gezielte Erhöhung in den deutlich hyperglykämischen Bereich für einen mehrstündigen Zeitraum wäre für die vorliegende Studie nicht sinnvoll gewesen, da dies unter physiologischen Bedingungen eher unwahrscheinlich wäre. Mag sich eine deutlich erhöhte Blutglukosekonzentration auch sättigend auswirken, für die Regulation der Nahrungsaufnahme unter physiologischen Bedingungen hat dies wahrscheinlich keine wesentliche Bedeutung.

Es ist vielmehr anzunehmen, dass der an anderer Stelle beschriebene sättigende Effekt von Kohlenhydraten [61, 70-72] weniger auf eine Erhöhung der Plasmakonzentration, sondern auf gastrointestinale Faktoren zurückzuführen ist. Diese Feststellung passt gut zu einer älteren Studie von Woo et al., in der eine intravenöse Gabe einer Insulin-Glukose-Mixtur mit Erhöhung des Glukosespiegels keinen Effekt auf die Nahrungsaufnahme hatte [73]. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch eine Arbeit von Lavin et al., in der gezeigt werden konnte, dass intraduodenal applizierte Glukose mit stärker reduzierten Hungergefühlen und Essenszufuhr einherging als dies nach intravenöser Gabe geschah [74]. Dieser Effekt der intraduodenalen Glukose konnte wiederum aufgehoben werden durch Octreotide, einem Inhibitor der intestinalen Hormonsekretion. Diese Beobachtungen, dass intraduodenale Glukose bzw. der Verzehr von Glukose einen stärkeren Effekt auf die Nahrungsaufnahme hat als die intravenöse Glukosegabe, lassen vermuten, dass die Effekte von Glukose auf Hunger und Sättigung vor allem gastrointestinal vermittelt werden. Dies könnte z.B. erfolgen durch eine vermehrte

Induktion zur Sekretion von Inkretin-Hormonen wie GLP-1, das neben seinem, die Insulinfreisetzung fördernden Effekt, auch sättigend wirkt [75].

Interessant ist, dass also trotz einer parenteralen Energiezufuhr in Form von Glukose, die orale Energiezufuhr derjenigen unter der Placebobedingung glich, was in einer insgesamt signifikant höheren Gesamtenergiezufuhr resultierte. Dies unterstreicht, dass ein sättigender Effekt von isoliert intravenös erhöhter Glukose ausblieb.

4.3 Nahrungsaufnahme und Symptomratings unter pulsatiler Glukose

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen dynamischer Blutzuckerabfälle auf das Nahrungsaufnahmeverhalten zu erfassen. Vorausgehende Studien haben gezeigt, dass nicht nur transiente Abfälle sondern auch dynamische Schwankungen gefolgt werden von vermehrter Essenzufuhr und kürzeren Intervallen zwischen einzelnen Mahlzeiten [54, 58]. Der hohe Verbrauch von Kohlenhydraten in den Industrienationen stellt für einige Ernährungswissenschaftler die Ursache für steigende Hungergefühle und erhöhte Nahrungszufuhr dar [66, 67]. Dies wirft die Frage auf, ob es gerade die Dynamik der Plasmaglukosekonzentration ist, die für eine höhere Energieaufnahme verantwortlich wäre. In bisherigen Experimenten wurden diese dynamischen Spitzen und Abfälle durch orale Preloads erzeugt. Somit war es vor allem von Interesse, ob durch eine intravenöse pulsatile Glukosegabe ebenfalls ein Effekt auf das Nahrungsaufnahmeverhalten beobachtet werden kann. Zwar wurden in der vorliegenden Arbeit ausgeprägte Schwankungen der Plasmaglukose erreicht, eine Auswirkung auf die Nahrungsaufnahme oder auf Hungergefühle konnte aber nicht verzeichnet werden. Auch hier bleibt festzuhalten, dass die Probanden trotz einer hohen parenteralen Energiezufuhr die intravenöse Glukoseerhöhung nicht als sättigend empfunden haben. Der Abfall der Blutglukosekonzentration nach Beginn der ersten Glukoseinfusion ging zwar einher mit einem signifikanten Anstieg der Hunger-Ratings, dies geschah aber ebenso unter den anderen Bedingungen. Ob die erhöhten Hunger-Ratings sich hierbei auf die Blutglukoseschwankungen zurückführen lassen, oder ob bei den Probanden aufgrund der prolongierten Nüchternheit eine Überhungerung vorlag, die auch nicht durch den Verzehr der Müsliriegel behoben werden konnte, bleibt offen. Dass bei der erneuten Dynamik nach der zweiten Glukosegabe aber keine Veränderung der Hunger-Ratings verzeichnet werden konnte, lässt die Vermutung zu, dass für den morgendlichen starken Anstieg des Hungergefühls nicht die dynamische Veränderung der Blutglukosekonzentration

verantwortlich war. In den erwähnten Veröffentlichungen wurde beschrieben, dass dynamische Blutzuckerabfälle nach der Gabe von oralen Preloads der Nahrungsaufnahme vorausgehen und somit einen Stimulus zum Essen darstellen könnten [54, 58]. Dagegen konnte in der vorliegenden Arbeit nach dynamischen Abfällen durch eine direkte Intervention der Blutglukosekonzentration keine Auswirkung auf die Nahrungsaufnahme beobachtet werden. Es wäre vorstellbar, dass in diesen Preload-Studien [54, 58] die Effekte auf den gastrointestinalen Auswirkungen der oral aufgenommenen Glukose beruhen könnten. Der Vergleich fand dort zwischen zwei isokalorischen Drinks statt, von denen der eine einen sehr hohen Anteil an Kohlenhydraten hatte. Der Drink mit dem niedrigen Kohlenhydratanteil und der niedrigeren glykämischen Reaktion war andererseits sehr fetthaltig. Der sättigende Effekt könnte somit auch aus der fettinduzierten verzögerten Magenentleerung zu erklären sein, wie bereits in einem Review über Kohlenhydrate und Nahrungsaufnahme vermerkt wurde [60].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass der Effekt der Blutglukosekonzentration auf die Nahrungsaufnahme weniger ausgeprägt ist als zuvor angenommen. Die Auswirkungen von Glukose auf Hunger und Sättigung könnten vorrangig über gastrointestinale Signale vermittelt werden. Sicherlich stellen deutliche Abweichungen der Blutglukosekonzentration vom physiologischen Bereich auf hypoglykämie Werte einen Hungerstimulus dar, weil diese vom ZNS als eine geringere Glukoseverfügbarkeit für zentralnervöse Neurone interpretiert werden könnten. Ein Effekt kurzfristiger Schwankungen der Blutglukosekonzentration auf das Nahrungsaufnahmeverhalten lässt sich aber nicht nachweisen. Vorstellbar wäre es, dass solche Veränderungen vom Gehirn, z.B. über die beschriebenen Glukosesensoren, registriert werden, diese aber nicht zwingend zu Hunger führen. Abweichungen der Blutglukosekonzentration von einer stabilen Basis werden auch von peripheren Organen, wie Leber und Pankreas registriert und resultieren wohl zunächst in einer erhöhten Glukosebereitstellung und nicht in einer erhöhten Nahrungszufuhr. Seeley und Woods konstatierten hierzu, dass die Neurone gut geschützt sind vor Schwankungen der Blutglukose, da es folgeschwer wäre, wenn Neurone einem Mangel an Nährstoffen ausgesetzt wären [4].

4.4 Gesamtenergiezufuhr

Auffallend an den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist die Beobachtung, dass die Probanden an allen Versuchstagen eine Nahrungsmenge konsumierten, die deutlich über ihrem Energiebedarf lag. Die zusätzlichen kalorienreichen Glukoseinfusionen führten somit zu einem noch deutlicheren Überschreiten des täglichen Energiebedarfs. Eine alleinige Erklärung der Regulation der Energiehomöostase durch homöostatische Mechanismen wäre zum Verständnis dieser Beobachtung nicht ausreichend. In einem homöostatisch regulierten Modell wird die adäquate Anpassung der Energieaufnahme an den Energieverbrauch des Körpers beschrieben. Für ein erweitertes Verständnis des menschlichen Essverhaltens ist das Einbeziehen hedonischer und auch kognitiver Aspekte notwendig. Nahrungsreize führen zu einer Stimulation von limbischen, orbitofrontalen und Zwischenhirnregionen, in denen Verhaltensmuster mit Hilfe von Belohnungsmechanismen erlernt werden [76-78]. Die Probanden waren in der hier dargestellten Studie permanent konfrontiert mit Nahrungsreizen mit einem möglicherweise hohen hedonischen Wert. Die Verfügbarkeit schmackhafter Lebensmittel kann hierbei eher die ausschlaggebende Motivation zur Nahrungsaufnahme gewesen sein, als die exakte Anpassung von Energieaufnahme an Energieverbrauch.

4.5 Klinische Implikationen

Ein wichtiger klinischer Aspekt dieser Arbeit ergibt sich aus der Beobachtung, dass die kalorienreichen Infusionen keine Auswirkungen auf Hunger und Sättigkeit hatten. Patienten, denen eine enterale Ernährung nicht möglich ist, aufgrund einer Dysfunktion des Magen-Darm-Traktes bei abdominalen Erkrankungen oder Bauchoperationen, benötigen eine parenterale Ernährung. Diese wird gewährleistet durch die intravenöse Infusion von Makronährstoffen. Bleibt durch so eine Infusion ein sättigender Effekt aus, so bedeutet dies einen zusätzlichen Leidensdruck und eine weitere Einschränkung der Lebensqualität für diese Patienten. Dies wäre neben Komplikationen wie Infektionen oder Thromben, ein Gesichtspunkt, der nicht unberücksichtigt bleiben sollte. Passend zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte bereits eine klinische Studie von Murray et al., dass bei Patienten, die parenteral Makronährstoffe infundiert bekamen, ein Sättigungsgefühl, ausblieb [79]. Dies ist ein wichtiger Faktor in der Betreuung und Pflege dieser meist

schwerkranken Patienten, dem eine weitere wissenschaftliche Ausarbeitung wünschenswert wäre.

4.6 Limitationen

Im Folgenden sollen einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Arbeit erwähnt werden. Erfasst wurde die über den Versuchstag insgesamt verzehrte Nahrungsmenge, die dann gemäß ihrer einzelnen Nährstoffkomponenten analysiert wurde. Die zeitlichen Abstände zwischen den Mahlzeiten wurden ebenso wenig berücksichtigt wie die Dauer einer begonnenen Mahlzeit. Somit kann keine Aussage gemacht werden über den Zusammenhang zwischen einer dynamischen Schwankung und der Mikrostruktur des Essverhaltens. In vorausgehenden Studien wurde beschrieben, dass die dynamischen Abfälle zu einer Verkürzung der Intervalle zwischen den Mahlzeiten führten und nicht zu einer insgesamt höheren Energiezufuhr [54, 58]. Man hätte den Probanden in der hier durchgeführten Studie auch die Möglichkeit geben können, sich ihre Mahlzeiten ausschließlich anzufordern, anstelle sich ad libitum von einem Buffet zu bedienen. Eventuell wäre mit einem solchen Studiendesign, ein Effekt zwischen Dynamik und Beginn einer Mahlzeit zu detektieren gewesen. Dies war in dem hier durchgeführten Design nicht möglich, da bei dem Buffet die Probanden dazu neigten, sich kontinuierlich davon zu bedienen. Anfang und Ende einer Mahlzeit, sowie die Abstände zwischen zwei Mahlzeiten ließen sich so nicht ermitteln.

Die ständige Verfügbarkeit von Nahrung in einem tageszeitdeprivierten Raum und der relativ lange Zeitraum, in welchem sich die Probanden hier drin aufhielten, mag dazu geführt haben, dass sie, z.B. aus Langeweile, mehr konsumierten als unter alltäglichen Umständen. Feinere Differenzen in Hungergefühlen und spontanem Nahrungsaufnahmeverhalten waren somit nicht zu erfassen. Hierfür hätte es sich eher angeboten, die Probanden für eine kürzere Zeit dem Versuch auszusetzen und währenddessen mehr zu beschäftigen und abzulenken. Bei aufkommenden Hungergefühlen hätten sie sich dann ihre Nahrung anfordern können.

Die Auswahl der Zeitpunkte, zu denen die neurokognitiven Tests durchgeführt wurden, könnte noch optimiert werden. Nach den zum Vergleich erhobenen morgendlichen Messungen, erfolgten sie erst wieder zum Versuchsende. Interessant wäre es gewesen, ob Unterschiede zu verzeichnen gewesen wären, unmittelbar nach den dynamischen Abfällen der Glukosekonzentration. Zum Zeitpunkt der hier beschriebenen

letzten Messung aber hatte sich jegliche Dynamik der Blutglukosekonzentration längst wieder gelegt und die Probanden hatten jedes aufkommende Hungergefühl durch Konsum vom Bufett gestillt.

4.7 Ausblick

Da die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit nur an gesunden Probanden durchgeführt wurden, wäre es interessant zu erforschen, ob sich bei Patienten mit Übergewicht, metabolischem Syndrom oder Diabetes Mellitus Typ 2 unter vergleichbaren Interventionen andere Effekte beobachten ließen. Unter der Annahme, dass bei Betroffenen dieser metabolischen Erkrankungen die zentralnervöse Ebene der Energiehomöostase gestört ist, wäre es vorstellbar, dass sich bei entsprechenden Untersuchungen andere Ergebnisse erzielen ließen. Entsprechende Untersuchungen könnten bei Bestätigung dieser Annahme möglicherweise zu einem tieferen Verständnis der Pathophysiologie der genannten metabolischen Erkrankungen führen.

Interessante Aspekte könnten sich auch aus der genaueren Erforschung hedonischer Motive des Essverhaltens ergeben. Die parenterale Energieversorgung hatte in diesem Experiment keine Suppression der Hungergefühle zur Folge, möglicherweise weil hedonische Essensmotive die potentiellen homöostatischen Effekte überlagerten. Insgesamt werden diese hedonischen Aspekte mittlerweile als sehr wesentlich angesehen [10]. Einige Wissenschaftler sehen hier sogar einen engen Zusammenhang zum Missbrauch von Drogen [80]. Aus Studien mit einem optimierten Design, in denen hedonischen Motiven des Essverhaltens eine größere Berücksichtigung zukäme, ließen sich weitere Einblicke in die Regulation der Nahrungsaufnahme und der Entstehung von Adipositas erzielen.

5 Zusammenfassung

Eine große Anzahl experimenteller Studien legt einen Zusammenhang zwischen erhöhten Blutglukosekonzentrationen und einer Reduktion von Hungergefühlen nahe. Weiterhin gibt es Hinweise, dass eine Steigerung der Nahrungszufuhr durch Schwankungen der Blutglukosekonzentration bedingt sein könnte. In der vorliegenden Arbeit wurde systematisch untersucht, ob eine parenterale, in ihrer Dynamik unterschiedliche Applikation von Glukose, Auswirkungen auf die spontane Nahrungsaufnahme hat.

Hierzu wurden 15 gesunde Männer in einer einfach-blind durchgeführten, randomisiert kontrollierten Cross-Over-Studie untersucht. Dabei wurde einmal kontinuierlich und ein anderes Mal pulsatil die gleiche Menge einer Glukoselösung infundiert und mit einer Kochsalzlösung in einer Placebobedingung verglichen. Erfasst wurde bei den jeweiligen Versuchen die spontane Nahrungsaufnahme der Probanden in einem Zeitraum von 10 Stunden. Zusätzlich wurden in regelmäßigen Abständen Glukose- und Insulinkonzentrationen, sowie Hunger- und Sättigungsgefühle, autonome und neuroglykopen Symptome erfasst und neurokognitive Tests durchgeführt.

Durch die pulsatile Glukoseinfusion konnten ausgeprägte Schwankungen in den Glukose- und den Insulinkonzentrationen erzielt werden. Unter der kontinuierlichen Glukoseinfusion wurden die Konzentrationen erhöht, in ihrem zeitlichen Verlauf aber nicht wesentlich gegenüber der Placeboinfusion verändert. Entgegen den Erwartungen konnte unter den Glukoseinfusionsbedingungen im Vergleich zur Placebobedingung weder eine Veränderung der konsumierten Energiemenge, noch der Hungergefühle beobachtet werden. Auch bei den Symptom-Ratings und den neurokognitiven Tests konnten keine Effekte der Glukoseinfusionen beobachtet werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Beeinflussung der Blutglukosekonzentration durch parenterale Glukosegabe keinen wesentlichen Einfluss auf das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten ausübt. Es ist zu vermuten, dass das Nahrungsaufnahmeverhalten nicht allein durch homöostatische Mechanismen reguliert wird, sondern auch hedonischen Einflüssen unterliegt. Derartige Einflüsse könnten in dem durchgeführten Experiment mögliche Effekte überlagert haben. Weitere Versuche mit optimiertem Studiendesign wären daher sicher sinnvoll.

6 Literaturverzeichnis

1. WHO: Obesity and overweight. 2006 [Tag des Zugriffs: 06.10.2009]; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
2. Bray GA: Pathogenesis of obesity. 2008 [Tag des Zugriffs: 06.10.2009]; <http://www.uptodate.com>
3. Campfield LA, Smith FJ: Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory. *Physiol Rev*, 2003. 83(1): S. 25-58.
4. Seeley RJ, Woods SC: Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nat Rev Neurosci*, 2003. 4(11): S. 901-909.
5. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000. 404(6778): S. 661-671.
6. Berthoud HR: Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*, 2002. 26(4): S. 393-428.
7. Berthoud HR, Morrison C: The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol*, 2008. 59: S. 55-92.
8. Schwartz MW, Seeley RJ: Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med*, 1997. 336(25): S. 1802-1811.
9. Ellacott KL, Cone RD: The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res*, 2004. 59: S. 395-408.
10. Kenny PJ: Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011. 69(4): S. 664-679.
11. Havel PJ: Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2001. 226(11): S. 963-977.
12. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996. 334(5): S. 292-295.
13. Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998. 395(6704): S. 763-770.
14. Air EL, Benoit SC, Blake Smith KA, Clegg DJ, Woods SC: Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002. 72(1-2): S. 423-429.
15. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, Galloway JA, Frank BH, Karrison T, Van Cauter E: Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest*, 1988. 81(2): S. 435-441.
16. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM: Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology*, 2002. 143(1): S. 155-162.
17. Travers JB, Travers SP, Norgren R: Gustatory neural processing in the hindbrain. *Annu Rev Neurosci*, 1987. 10: S. 595-632.
18. Moran TH, Ameglio PJ, Schwartz GJ, McHugh PR: Blockade of type A, not type B, CCK receptors attenuates satiety actions of exogenous and endogenous CCK. *Am J Physiol*, 1992. 262(1 Pt 2): S. R46-50.
19. Batterham RL, Bloom SR: The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. 994: S. 162-168.

20. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A: A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(9): S. 4382-4389.
21. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX: Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav*, 1988. 44(4-5): S. 645-649.
22. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rossner S, Hellstrom PM: Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr*, 1998. 68(3): S. 525-530.
23. Rogers PJ, Blundell JE: Reanalysis of the effects of phenylalanine, alanine, and aspartame on food intake in human subjects. *Physiol Behav*, 1994. 56(2): S. 247-250.
24. Woods SC, Stein LJ, McKay LD, Porte D Jr: Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon. *Am J Physiol*, 1984. 247(2 Pt 2): S. R393-401.
25. Fisler JS, Egawa M, Bray GA: Peripheral 3-hydroxybutyrate and food intake in a model of dietary-fat induced obesity: effect of vagotomy. *Physiol Behav*, 1995. 58(1): S. 1-7.
26. Nagase H, Bray GA, York DA: Effects of pyruvate and lactate on food intake in rat strains sensitive and resistant to dietary obesity. *Physiol Behav*, 1996. 59(3): S. 555-560.
27. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr: Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest*, 1967. 46(10): S. 1589-1595.
28. Brown AM: Brain glycogen re-awakened. *J Neurochem*, 2004. 89(3): S. 537-552.
29. Pourmotabbed G, Kitabchi AE: Hypoglycemia. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001. 28(2): S. 383-400.
30. Field JB: Hypoglycemia. Definition, clinical presentations, classification, and laboratory tests. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1989. 18(1): S. 27-43.
31. Aroda VR, Ratner R: Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(9): S. 3259-3265.
32. Donovan CM: Portal vein glucose sensing. *Diabetes Nutr Metab*, 2002. 15(5): S. 308-312; discussion 313-304.
33. Pardal R, Lopez-Barneo J: Low glucose-sensing cells in the carotid body. *Nat Neurosci*, 2002. 5(3): S. 197-198.
34. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Routh VH: Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes. *Am J Physiol*, 1999. 276(5 Pt 2): S. R1223-1231.
35. Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab*, 2006. 3(3): S. 153-165.
36. Ranganath LR: The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med*, 2008. 46(1): S. 43-56.
37. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W: Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 63(2): S. 492-498.
38. Schwartz MW, Porte D Jr: Diabetes, obesity, and the brain. *Science*, 2005. 307(5708): S. 375-379.
39. Heijboer AC, Pijl H, Van den Hoek AM, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EP: Gut-brain axis: regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol*, 2006. 18(12): S. 883-894.

40. Marks JL, Waite K: Intracerebroventricular neuropeptide Y acutely influences glucose metabolism and insulin sensitivity in the rat. *J Neuroendocrinol*, 1997. 9(2): S. 99-103.
41. Obici S, Feng Z, Tan J, Liu L, Karkanias G, Rossetti L: Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J Clin Invest*, 2001. 108(7): S. 1079-1085.
42. Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J: Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes*, 1993. 42(9): S. 1233-1237.
43. Mayer J: Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N Engl J Med*, 1953. 249(1): S. 13-16.
44. Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Fehm HL, Born J, Peters A: Modulation of hunger by plasma glucose and metformin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(3): S. 1133-1141.
45. Schultes B, Peters A, Kern W, Gais S, Oltmanns KM, Fehm HL, Born J: Processing of food stimuli is selectively enhanced during insulin-induced hypoglycemia in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*, 2005. 30(5): S. 496-504.
46. Chapman IM, Goble EA, Wittert GA, Morley JE, Horowitz, M: Effect of intravenous glucose and euglycemic insulin infusions on short-term appetite and food intake. *Am J Physiol*, 1998. 274(3 Pt 2): S. R596-603.
47. Gielkens HA, Verkijk M, Lam WF, Lamers CB, Masclee AA: Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on satiety in humans. *Metabolism*, 1998. 47(3): S. 321-324.
48. Andrews JM, Rayner CK, Doran S, Hebbard GS, Horowitz, M: Physiological changes in blood glucose affect appetite and pyloric motility during intraduodenal lipid infusion. *Am J Physiol*, 1998. 275(4 Pt 1): S. G797-804.
49. Epstein AN, Teitelbaum P: Specific loss of the hypoglycemic control of feeding in recovered lateral rats. *Am J Physiol*, 1967. 213(5): S. 1159-1167.
50. Larue-Achagiotis C, Le Magnen J: The different effects of continuous night and day-time insulin infusion on the meal pattern of normal rats: comparison with the meal pattern of hyperphagic hypothalamic rats. *Physiol Behav*, 1979. 22(3): S. 435-439.
51. Smith GP, Epstein AN: Increased feeding in response to decreased glucose utilization in the rat and monkey. *Am J Physiol*, 1969. 217(4): S. 1083-1087.
52. Thompson DA, Campbell RG: Hunger in humans induced by 2-deoxy-D-glucose: glucoprivic control of taste preference and food intake. *Science*, 1977. 198(4321): S. 1065-1068.
53. Welle SL, Thompson DA, Campbell RG, Lilavivathana U: Increased hunger and thirst during glucoprivation in humans. *Physiol Behav*, 1980. 25(3): S. 397-403.
54. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Smith FJ, Campfield LA: Blood glucose patterns and appetite in time-blinded humans: carbohydrate versus fat. *Am J Physiol*, 1999. 277(2 Pt 2): S. R337-345.
55. Louis-Sylvestre J, Le Magnen, J: Fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 1980. 4 Suppl 1: S. 13-15.
56. Campfield LA, Smith FJ: Functional coupling between transient declines in blood glucose and feeding behavior: temporal relationships. *Brain Res Bull*, 1986. 17(3): S. 427-433.
57. Campfield LA, Smith FJ, Rosenbaum M, Hirsch J: Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm. *Neurosci Biobehav Rev*, 1996. 20(1): S. 133-137.

58. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH: Blood glucose and meal patterns in time-blinded males, after aspartame, carbohydrate, and fat consumption, in relation to sweetness perception. *Br J Nutr*, 1999. 82(6): S. 437-446.
59. Asp NG: Nutritional classification and analysis of food carbohydrates. *Am J Clin Nutr*, 1994. 59(3 Suppl): S. 679S-681S.
60. Anderson GH, Woodend, D: Consumption of sugars and the regulation of short-term satiety and food intake. *Am J Clin Nutr*, 2003. 78(4): S. 843S-849S.
61. Anderson GH, Catherine NL, Woodend DM, Wolever TM: Inverse association between the effect of carbohydrates on blood glucose and subsequent short-term food intake in young men. *Am J Clin Nutr*, 2002. 76(5): S. 1023-1030.
62. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling, AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*, 1981. 34(3): S. 362-366.
63. Ludwig DS: The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Jama*, 2002. 287(18): S. 2414-2423.
64. Jenkins DJ, Wolever TM, Collier GR, Ocana A, Rao AV, Buckley G, Lam Y, Mayer A, Thompson LU: Metabolic effects of a low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr*, 1987. 46(6): S. 968-975.
65. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB: High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics*, 1999. 103(3): S. E26.
66. Ludwig DS: Dietary glycemic index and obesity. *J Nutr*, 2000. 130(2S Suppl): S. 280S-283S.
67. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M: Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr*, 2002. 76(1): S. 266S-273S.
68. Stunkard AJ, Messick S: The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*, 1985. 29(1): S. 71-83.
69. Bremer JP, Baron M, Peters H, Oltmanns KM, Kern W, Fehm HL, Born J, Schultes B: Hormonal, subjective, and neurocognitive responses to brief hypoglycemia in postmenopausal women and age-matched men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2006. 55(3): S. 331-338.
70. Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E: A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr*, 1995. 49(9): S. 675-690.
71. Woodend DM, Anderson GH: Effect of sucrose and safflower oil preloads on short term appetite and food intake of young men. *Appetite*, 2001. 37(3): S. 185-195.
72. Flint A, Gregersen NT, Gluud LL, Moller BK, Raben A, Tetens I, Verdich C, Astrup A: Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *Br J Nutr*, 2007. 98(1): S. 17-25.
73. Woo R, Kissileff HR, Pi-Sunyer,: Elevated postprandial insulin levels do not induce satiety in normal-weight humans. *Am J Physiol*, 1984. 247(4 Pt 2): S. R745-749.
74. Lavin JH, Wittert G, Sun WM, Horowitz M, Morley JE, Read NW: Appetite regulation by carbohydrate: role of blood glucose and gastrointestinal hormones. *Am J Physiol*, 1996. 271(2 Pt 1): S. E209-214.
75. Meier JJ, Nauck MA: Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005. 21(2): S. 91-117.

76. Bragulat V, Dziedzic M, Bruno C, Cox CA, Talavage T, Considine RV, Kareken DA: Food-related odor probes of brain reward circuits during hunger: a pilot FMRI study. *Obesity (Silver Spring)*. 18(8): S. 1566-1571.
77. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD: Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage*, 2004. 23(4): S. 1486-1493.
78. Schur EA, Kleinhans NM, Goldberg J, Buchwald D, Schwartz MW, Maravilla K: Activation in brain energy regulation and reward centers by food cues varies with choice of visual stimulus. *Int J Obes (Lond)*, 2009. 33(6): S. 653-661.
79. Murray CD, le Roux CW, Gouveia C, Bassett P, Ghatei MA, Bloom SR, Emmanuel AV, Gabe SM,: The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. *Clin Nutr*, 2006. 25(4): S. 626-633.
80. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS: Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis*, 2004. 23(3): S. 39-53.

7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.....	14
Abbildung 2: Verlauf der Blutglukosekonzentration während des Versuches.....	21
Abbildung 3: Insulinkonzentrationen während des Versuches.	22
Abbildung 4: Hungergefühle während des Versuches.	23
Abbildung 5: Sättigungsgefühle während des Versuches.	24
Abbildung 6: Autonome Symptome während des Versuches.	25
Abbildung 7: Vegetative Symptome während des Versuches.	26
Abbildung 8: Die von den Probanden spontan verzehrte Menge Energie während des Versuches.	27
Abbildung 9: Die über den Versuch insgesamt aufgenommene Energie, bestehend aus Essen und Infusion.	29

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einige Neuropeptide der Energiehomöostase nach Schwartz et al.	2
Tabelle 2: Auflistung der Lebensmittel des Frühstückbuffets und deren Zusammensetzung aus den Makronährstoffen sowie des jeweiligen Energiegehaltes.	16
Tabelle 3: Auflistung der Lebensmittel des Snackbuffets und deren Zusammensetzung aus den Makronährstoffen sowie des jeweiligen Energiegehaltes.....	17
Tabelle 4: Auflistung der Lebensmittel der Hauptmahlzeit und deren Zusammensetzung aus den Makronährstoffen sowie des jeweiligen Energiegehaltes.	18
Tabelle 5: Spontan aufgenommene Energiemenge und die Anteile, der einzelnen Makronährstoffkomponenten.	28
Tabelle 6: Vergleich der erinnerten Wörter während des Versuches.....	30
Tabelle 7: Vergleich der korrekt wiedergegebenen Wörter während des Versuches.....	31

8 Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Felix de l'Homme de Courbière, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel: „Einfluss pulsatiler und kontinuierlicher Glukoseinfusionen auf das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten“ selbstständig verfasst habe und die Literaturquellen vollständig angegeben sind. Als Hilfsmittel bei der Durchführung der Studie und Verfassung der Schrift dienten mir die darin angegebenen Materialien und Geräte.

9 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Hendrik Lehnert für die Bereitstellung aller erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernd Schultes für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung der Studie, sowie für die geduldige Unterstützung.

Zu vielfachem Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. Sebastian Schmid, sowohl für die Betreuung als auch für die hervorragende Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik und die stete Hilfsbereitschaft, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Kamila Jauch-Chara für die Hilfe in der praktischen Durchführung dieser Studie. Herrn Dr. Manfred Hallschmid und Frau Monique Friedrich danke ich für die Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten, sowie Frau Dr. Britta Willms für die Unterstützung bei der grafischen Gestaltung der Diagramme und der Abbildungen.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen der Klinischen Forschergruppe Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck danke ich für die Bestimmung der Laborparameter.

Bedanken möchte ich mich vor allem bei Frau Inga Birgit Frey für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche.

10 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Felix de l'Homme de Courbière
Geburtsdatum: 07.11.1981
Geburtsort: Herdecke
Anschrift: Uhlenhorster Weg 41
22085 Hamburg



Schulausbildung

09/1988 – 06/2001 Grundschole und Gymnasium in Mülheim/Ruhr
18. 06.2001 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

10/2001 – 07/2002 Evangelisches Krankenhaus Mülheim/Ruhr

Vorsemester

11/2002 – 03/2003 Vorsemesterkurs Medizin am Rheinischen Bildungszentrum
Köln

Studium

04/2003 – 03/2005 Vorklinischer Studienabschnitt an der Georg-August-Universität
Göttingen
09.03.2005 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum) an der
Georg-August-Universität Göttingen
04/2005 – 05/2009 Klinischer Teil des Medizinstudiums an der Universität zu
Lübeck
26.05.2009 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Staatsexamen) an der
Universität zu Lübeck

Praktisches Jahr

- 02/2008 – 06/2008 Klinik für Innere Medizin, DRK-Krankenhaus Mölln-Ratzeburg
- 06/2008 – 08/2008 Department of Surgery, Division of Orthopaedic Surgery,
Toronto East General Hospital, Kanada
- 08/2008 – 10/2008 Chirurgische Klinik, DRK-Krankenhaus Mölln-Ratzeburg
- 10/2008 – 01/2009 Klinik für Neurologie, Klinikum Itzehoe

Dissertation

Einfluss pulsatiler und kontinuierlicher Glukoseinfusionen auf
das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten
Medizinische Klinik I des Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Lübeck. Doktorvater: Prof. Dr. Bernd Schultes

- 10/2006 – 09/2007 Durchführung des experimentellen Teils

Beruflicher Werdegang

- 01/2010 – 09/2011 Anstellung als Assistenzarzt in der Abteilung für Allgemeine
Chirurgie der Asklepios Klinik Bad Oldesloe
- Seit 10/2011 Anstellung als Assistenzarzt in der Abteilung für Neurologie der
Asklepios Klinik Altona, Hamburg